¿QUÉ SABEMOS DE?

Nuevos usos para viejos medicamentos

Nuria E. Campillo Martín,
María del Carmen Fernández Alonso
y María Mercedes Jiménez Sarmiento



Nuevos usos para viejos medicamentos

Nuria E. Campillo Martín,
María del Carmen Fernández Alonso,
María Mercedes Jiménez Sarmiento





Catálogo de publicaciones de la Administración General del Estado:
https://cpage.mpr.gob.es









isbn (csic): 978-84-00-10853-3
isbn electrónico (csic): 978-84-00-10854-0
isbn (catarata): 978-84-1352-298-2
isbn electrónico (catarata): 978-84-1352-305-7
nipo: 833-21-118-3
nipo electrónico: 833-21-119-9
depósito legal: M-23.280-2021
thema: PDZ-PNB

Índice

Introducción

Cuando estás en la farmacia comprando un medicamento, ¿te has preguntado alguna vez el tiempo que ha sido necesario para que esa medicina llegue hasta allí?, ¿cuánto ha costado su desarrollo y producción?, ¿por qué y cómo se decide el formato en que tenemos que tomarlo?, ¿cómo sabe adónde debe dirigirse en nuestro cuerpo? Por otro lado, ¿de qué modo se determina que es un tratamiento eficaz y no va a resultar tóxico? O ¿por qué para tratar un dolor de cabeza o la fiebre tenemos aspirina, paracetamol o ibuprofeno, por ejemplo, y sin embargo todavía no hay un tratamiento efectivo para otras afecciones como el párkinson?

Son múltiples las cuestiones que pueden surgirnos en relación con algo tan cotidiano como acudir a una farmacia en busca de un remedio para nuestras dolencias. Y las respuestas no siempre son sencillas, ya que el proceso que transcurre desde que comienza el trabajo en el laboratorio hasta que disponemos del medicamento es largo, complicado y costoso, con las implicaciones éticas asociadas a la investigación biosanitaria. Se trata de diferentes perspectivas para abordar un problema común: la investigación farmacéutica para la producción de nuevos medicamentos.

1. Estrategias actuales en la investigación farmacéutica. Porcentaje de éxito/fracaso de las estrategias tradicionales

Las cifras son escalofriantes. Los costes necesarios para poner un nuevo medicamento en el mercado rondan los 2.600 millones de dólares (Dimasi, 2016) y el tiempo de trabajo invertido está entre los 10 y 15 años. Para que un medicamento llegue a la farmacia, se quedan en el camino decenas de miles de compuestos, en una carrera de obstáculos con una tasa de éxito en torno al 12%. Hay situaciones incluso peores cuando se trata de producir nuevos medicamentos para enfermedades complejas y todavía poco comprendidas: entre 2002 y 2012, por ejemplo, la tasa de fracaso en el desarrollo de nuevos fármacos como tratamiento para la enfermedad de Alzheimer fue del 99,6%[1].

Además, no hay que olvidar a los animales que se utilizan en los ensayos preclínicos para saber si un fármaco es eficaz y evaluar su toxicidad antes de pasar a estudiarlos en seres humanos, etapa que es imprescindible para lograr que un medicamento llegue a la farmacia. De acuerdo al "Informe sobre usos de animales en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia", publicado por el Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medio Ambiente en 2017, solo en España se emplearon con estos fines 802.976 animales. Números importantes, aun priorizándose en estas investigaciones el principio de las 3R: reemplazo (uso de métodos que eviten o ayuden a reemplazar el uso de animales); reducción (métodos que ayuden a reducir el número de animales que se usan en experimentos); refinamiento (métodos que ayuden a minimizar cualquier dolor o angustia y mejoren el bienestar animal).

1. Véase www.pharmaceutical-technology.com/features/featurecounting-the-cost-of-failure-in-drug-development-5813046/

Cuadro 1

Etapas del desarrollo de un medicamento.

Las etapas del modelo clásico de descubrimiento y desarrollo de fármacos (figura 1), que se explicarán en más detalle en el capítulo 2, son:

Primera etapa, investigación básica. Identificación y validación de la diana terapéutica que no funciona bien y por tanto provoca la enfermedad. Identificación y/o diseño de los compuestos bioactivos que tienen como objetivo esa diana. Síntesis y validación *in vitro* e *in vivo*. Producción del compuesto líder (*lead compound*).

Segunda etapa, ensayos preclínicos. Estudio del efecto que el fármaco tiene en el organismo (farmacodinámica) así como los efectos que el organismo provoca en el fármaco (farmacocinética). Ensayos con animales de experimentación. Solicitud de autorización a las agencias reguladoras (EMA, FDA) para pasar a la siguiente fase (IND, Investigational New Drug).

Tercera etapa, ensayos clínicos. Estudios en seres humanos divididos en tres fases, todas ellas diseñadas con grupos de control y placebo. Fase I, evaluación de la seguridad del fármaco en personas sanas. Fase II, evaluación de la seguridad y comienzo de los estudios de dosis y eficacia en una muestra pequeña de pacientes. Fase III, ampliación de la muestra de pacientes. Autorización de comercialización (NDA, New Drug Application).

Cuarta etapa, posvigilancia. Después de la comercialización del fármaco, para estudiar la efectividad y seguridad en la utilización clínica diaria.

En las últimas décadas, la industria farmacéutica se ha centrado mayoritariamente en la estrategia tradicional de la búsqueda de nuevas moléculas con potencial terapéutico dirigidas a una *diana farmacológica*, toda macromolécula (receptor, proteína, enzima) involucrada de alguna manera en la enfermedad que se va a estudiar y susceptible de ser modificada por fármacos. El desarrollo de las respectivas disciplinas, llamadas *ómicas*, y el proyecto de secuenciación del genoma humano han permitido la obtención masiva de información biológica y su análisis, dándonos la oportunidad de identificar y validar un gran número de nuevas dianas. Dentro de esta

Figura 1

Modelo clásico y resultados utilizados en la identificación, diseño y desarrollo de fármacos en la empresa farmacéutica.

ETAPA 1 | ETAPA 2 | ETAPA 3 | ETAPA 4

ETAPAS EN EL DESARROLLO DE FÁRMACOS

- Identificación de la diana. Desarrollo de ensayos biológicos
- Identificación y/o diseño de candidatos o *hits*
- Identificación del compuesto líder (*lead compound*)
- Optimización del compuesto líder (eficacia, ADME)
- Estudios en modelos animales (*in vivo*). Eficacia preclínica
- Desarrollo clínico. Fase I
- Desarrollo clínico. Fase II
- Desarrollo clínico. Fase III
- Medicamento aprobado para uso clínico
- Desarrollo poscomercialización

ESTRATEGIA

- Basado en la diana
- Basado en el ligando
- Fenotípico
- IND (Investigational New Drug)
- NDA (New Drug Application)

Solicitud de autorización a las agencias reguladoras

RESULTADOS

- Diana terapéutica validada
- Familia de compuestos con actividad
- Candidato(s) con eficacia en la diana y propiedades *drug-like* (ADME) *in vitro o in silico*
- Candidato con activado en modelos animales. Candidato para entrar a fases clínicas
- Fármaco seguro para humanos
- Fármaco muestra efecto en humanos (población pequeña)
- Fármaco muestra efecto en humanos (población grande)
- Observación de los efectos secundarios

estrategia, se han seguido aproximaciones clásicas reduccionistas, buscando entidades químicas selectivas para una única diana, al modo de las "balas mágicas" definidas por el inmunólogo y Nobel de Medicina Paul Ehrlich, un producto específico capaz de eliminar por completo un determinado organismo patógeno sin producir efectos secundarios relevantes. Sin embargo, este proceso conlleva, como ya hemos mencionado, un alto porcentaje de fracaso y, en consecuencia, elevadas pérdidas económicas. Adicionalmente, aunque la inversión en los procesos de I+D farmacéuticos se multiplicó por dos en la primera década de este siglo, el número de fármacos aprobados por la agencia reguladora americana Food and Drug Administration (FDA) se mantuvo constante (Cohen, 2005). ¿Falta innovación en este sector? ¿Deberían modificarse las estrategias?

Muchos fármacos ejercen su acción modulando múltiples proteínas, y no actúan sobre una única diana. Los avances en biología de sistemas revelan que los medicamentos extremadamente selectivos pueden tener una eficacia clínica más baja que aquellos que se dirigen a múltiples dianas. Esto tendría importantes implicaciones en la ampliación del marco de dianas farmacológicas susceptibles de ser seleccionadas, haciendo necesario además el desarrollo de nuevos métodos para validar sus combinaciones, así como para optimizar las relaciones estructura-actividad, de modo que se mantengan sus propiedades farmacológicas. Entraríamos en un nuevo paradigma en el descubrimiento de fármacos que podríamos denominar *network pharmacology* (Hopking, 2008). Una propuesta que nos llevaría desde el modelo clásico de "una-diana, un-fármaco" al modelo multidiana: una red de dianas farmacológicas a las que podríamos dirigir una terapia de múltiples componentes.

2. Otras rutas para la producción de medicamentos: reposicionamiento y reformulación

Son variadas las estrategias que abogan por ir más allá de los métodos tradicionales. Entre ellas, el reposicionamiento de

fármacos, o la reformulación de los mismos, permitirían acelerar los plazos y abaratar los costes de la producción de medicamentos, ampliando el espectro de la investigación farmacológica.

2.1 Reposicionamiento de fármacos

Fue *sir* James W. Black, Premio Nobel en Medicina y Fisiología en 1988, el primero en proponer la búsqueda de nuevas aplicaciones para fármacos ya aprobados y en uso clínico, fueran viejos o nuevos, lo que supuso el nacimiento de una nueva estrategia para la investigación farmacológica.

El reposicionamiento de fármacos busca la reorientación de los medicamentos para su uso clínico en nuevas indicaciones terapéuticas. El historial de uso clínico de un determinado fármaco en humanos, los conocimientos de sus dosis terapéuticas, sus perfiles de seguridad, etc., pueden ser aprovechados para acelerar los estudios de su potencial farmacológico en otras aplicaciones. Adicionalmente, se puede buscar una nueva indicación para compuestos que no hayan llegado a la fase clínica o hayan fallado en los ensayos clínicos en humanos por falta de eficacia para la indicación a la que iban originalmente dirigidos. Se trataría de una suerte de reciclaje de aquellos compuestos que se quedaron en alguna etapa del difícil camino hacia la obtención de un medicamento.

La estrategia de reposicionamiento ofrece varias ventajas frente al desarrollo de un medicamento nuevo para una indicación determinada. Para empezar, el riesgo de fallo es *a priori* más bajo, ya que el fármaco reposicionado ha demostrado ser lo suficientemente seguro en ensayos preclínicos, superando las primeras etapas de los ensayos clínicos en humanos para una determinada patología. Quedaría por comprobar su eficacia en la nueva patología, aspecto que suele ser crucial para el éxito tanto de fármacos reposicionados como de nueva síntesis. Además, los tiempos de desarrollo también se reducen, puesto que la mayor parte de los ensayos, estudios de seguridad e incluso desarrollo de formulaciones ya están

completados. En tercer lugar, se requiere menos inversión (aunque esto variará enormemente dependiendo de la etapa del desarrollo en que se encuentre el candidato). En conjunto, estas ventajas resultarán en un menor riesgo y en un retorno de la inversión más rápidos. De hecho, se estima que el coste de introducir en el mercado un medicamento reposicionado es de 300 millones de dólares, frente a los 2.000 o 3.000 de uno nuevo (Pushpakom *et al.*, 2019).

El reposicionamiento de fármacos ha ocurrido en muchas ocasiones por serendipia (es el caso de la famosa viagra), pero actualmente se están desarrollando aproximaciones sistemáticas, tanto experimentales como computacionales, para lograrlo. De entre las experimentales destacan el cribado fenotípico y los ensayos de unión para la identificación de interacciones relevantes con las dianas farmacológicas. Las aproximaciones computacionales cubren el *docking* molecular (el estudio teórico de la unión o anclaje entre una diana y un ligando, con el objetivo de evaluar la eficacia de dicho ligando), la asociación genética, los análisis clínicos retrospectivos, los análisis en red usando datos genéticos, proteómicos o de enfermedad, los cribados a gran escala (de datos genómicos) y la comparación de características entre fármacos o fenotipo de la enfermedad.

2.2 Reformulación de fármacos

La formulación farmacéutica es el proceso mediante el cual se combinan diferentes sustancias químicas —el principio activo (el fármaco) y los excipientes— para producir un medicamento final. Los estudios de formulación implican el desarrollo de una preparación del fármaco que sea estable y aceptable para el paciente. Dependiendo de la forma de administración, cambiará su formulación. Así, para administrarlo por vía tópica utilizaremos una crema y si lo vamos a hacer por vía oral, podemos tener, por ejemplo, un jarabe, una cápsula o una tableta. En todos estos casos, además del principio activo, el medicamento contiene una variedad de

otras sustancias potencialmente inertes y se deben realizar estudios para asegurar que el medicamento encapsulado sea compatible con estas otras sustancias y no cause daño, ya sea directo o indirecto. La preformulación implica la caracterización de las propiedades físicas, químicas e incluso mecánicas de un fármaco para elegir qué otros ingredientes (excipientes) deben usarse en la preparación. Deben considerarse factores tales como el tamaño de las partículas, su polimorfismo, el pH y la solubilidad, ya que todos pueden influir en la biodisponibilidad del fármaco y, por tanto, en su actividad. Además, la combinación entre fármaco y excipientes debe garantizar que se mantenga la dosis terapéutica indicada.

Aunque los estudios de formulación comienzan en la etapa de ensayos preclínicos, no suelen estar completos para el comienzo de los ensayos clínicos, que se inician con preparaciones simples desarrolladas para la fase I, que consisten en cápsulas rellenas a mano con una pequeña cantidad del medicamento y un diluyente, y que no requieren de estabilidad a largo plazo, dado que se utilizarán en cuestión de días. Para la fase III de los ensayos clínicos ya debe estar definida la formulación del medicamento en una preparación cercana a la que se utilizará en el mercado. Aquí ya sí, las condiciones deben haber sido desarrolladas para garantizar que el medicamento sea estable tanto en la preparación como en la administración.

La reformulación de fármacos es la búsqueda de nuevas presentaciones —formulaciones— para un mismo medicamento. Las reformulaciones pueden ser de diferentes tipos:

1. Formulaciones de liberación modificada, en las que se usan tecnologías de formulación sofisticadas o cambios en los excipientes para modificar la tasa de liberación de la sustancia activa.
2. Cambios en la forma farmacéutica o en la vía de administración.
3. Cambios en los excipientes sin alterar los parámetros farmacocinéticos, la vía de administración o la forma farmacéutica.

4. Cambios en la estructura del principio activo, desde un cambio quiral "simple" hasta un cambio químico más significativo a través de profármacos o estrategias de metabolitos activos.

3. Ejemplos de reposicionamiento y reformulación: enfermedades raras, enfermedades emergentes, resistencia a los antibióticos

Reposicionamiento y reformulación son dos de las principales estrategias utilizadas en el desarrollo de fármacos como alternativa al diseño *de novo* de un medicamento. Aunque su utilidad se extiende en diferentes ámbitos, nos centraremos en tres ejemplos que se enmarcan dentro de los retos futuros de la investigación biosanitaria.

3.1 Reposicionamiento en enfermedades raras

Las estrategias de reposicionamiento son la gran esperanza actual para muchas enfermedades raras, con una prevalencia inferior a 5/10.000 habitantes y que están causadas en su mayoría por defectos genéticos, constituyéndose en patologías crónicas, que afectan seriamente a la salud de los pacientes. Hay actualmente cerca de 7.000 patologías diferentes que, aunque individualmente afectan a un reducido número de pacientes, en su conjunto agrupan a un 7% aproximadamente de la población mundial. En España se calcula que existen 3 millones de personas con enfermedades raras, unos 30-40 millones en Europa, llegando a un total de 600 millones en el mundo. Otra característica que las distingue es su carácter multisistémico, puesto que abarcan un amplio espectro de patologías que se manifiestan desde el nacimiento y se mantienen durante toda la vida de los pacientes. Por todo lo anterior, la búsqueda de tratamiento terapéutico para estas enfermedades se enfrenta a varios problemas que se resumen en un gran desconocimiento acerca de la biología de estas

disfunciones, la necesidad de una gran inversión económica y enormes dificultades en el diseño y desarrollo de ensayos clínicos, con un número reducido de pacientes y caracterizados por una gran heterogeneidad. El reposicionamiento de fármacos constituye una de las principales líneas de investigación —puestas en marcha en numerosas ocasiones gracias a la financiación de las propias asociaciones de pacientes— en el área de las enfermedades raras, habiendo ya casos de éxito que se describirán en más detalle en el libro.

3.2 Reposicionamiento en enfermedades emergentes

Otra área en la que estas estrategias de reposicionamiento juegan un papel fundamental a la hora del desarrollo de fármacos es la de las enfermedades infecciosas emergentes. El ejemplo más cercano lo tenemos en la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2, identificado en diciembre de 2019 y causante de la COVID-19. No es el primer virus de origen animal, ni será el último, que traspasa la barrera interespecies y provoca enfermedades en humanos, pero es el que actualmente moviliza la mayoría de los recursos humanos y materiales para lograr un tratamiento eficaz. Gran número de medicamentos ya existentes a disposición de los facultativos han servido para el inicio de decenas de ensayos clínicos de reposicionamiento de fármacos frente a la infección por SARS-CoV-2. Un ejemplo significativo que ilustra la extraordinaria dedicación de los agentes implicados en la investigación de esta patología es que solo en España, y de acuerdo al Registro Español de Estudios Clínicos a fecha de abril de 2021, se han iniciado más de 160 ensayos clínicos con este objetivo, de los que unos 120 son de reposicionamiento. En el resto del mundo, más de 100 países se han agrupado en el proyecto Solidarity[2], coordinado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y que constituye el mayor esfuerzo de

2. https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments

reposicionamiento de la historia de la medicina. Este ensayo contempla el reclutamiento de pacientes y el tratamiento con protocolos unificados utilizando fármacos previamente aprobados contra otras enfermedades infecciosas, como el remdesivir contra el ébola. El tiempo apremia y para atajar esta pandemia del siglo XXI necesitamos no solo una vacuna que prevenga de las infecciones, sino medicamentos para tratar la enfermedad producida por el virus, objetivo para el que el reposicionamiento promete ser una de las vías que permita alcanzarlo antes.

3.3 Reformulación de antibióticos

La OMS calcula que en los próximos 30 años 300 millones de personas morirán prematuramente debido a la resistencia a antibióticos. Un grave problema que constituye una de las mayores amenazas para la salud mundial. La utilización masiva y, a menudo, descontrolada de estos agentes terapéuticos, ha tenido graves consecuencias que ponen en peligro su actividad y utilidad farmacológica, menos de un siglo después de que se descubriera su potencial y empezaran a producirse y desarrollarse a gran escala en la década de los cuarenta del siglo XX, contribuyendo a incrementar la esperanza de vida de la población. Hace relativamente poco se ha descubierto su papel como "señalizadores", moléculas utilizadas por los microorganismos como vía de comunicación. Desde muy temprano, la evolución de las primeras moléculas con propiedades antibióticas hacia formulaciones más aptas para su producción a gran escala, y su optimización farmacocinética y farmacodinámica, ha ampliado considerablemente el espectro de actuación de las familias de antibióticos que hoy se utilizan. Sin embargo, los propios microorganismos son capaces de generar mecanismos de resistencia degradando o impidiendo el paso a los antibióticos y son capaces de resistir su actividad microbicida y, dadas las características de estos organismos, esa resistencia resulta ser muy fácil de transmitir. La reformulación de los antibióticos

mediante modificaciones químicas permite solventar en cierta medida el problema de la resistencia, al igual que la reutilización de antibióticos en desuso. Los agentes infecciosos se reproducen muy rápidamente y parecen olvidar los entornos menos favorables por lo que pierden la resistencia si desaparece el contacto con un antibiótico en particular y, por ello, los antibióticos primitivos vuelven a tener efecto, al menos durante un tiempo. Un ejemplo más de nuevos usos para viejos medicamentos que resulta de interés en este libro.

Estos ejemplos son solo tres de los retos futuros de la investigación farmacológica. Las estrategias de reposicionamiento y reformulación son, de entre las herramientas que tenemos para superarlos, las que tienen más impacto y utilidad en estas circunstancias. En este libro, revisaremos en detalle estas dos estrategias, el contexto en el que surgen, sus objetivos y las etapas y aproximaciones a seguir para conseguirlos. Además, analizaremos alguno de sus casos de éxito, así como los inconvenientes a superar. Un recorrido que nos permitirá comprender el camino vital de un medicamento y las aproximaciones que podemos seguir para exprimir al máximo todas sus posibilidades.

CAPÍTULO 1

Objetivos de las estrategias de reposicionamiento y reformulación

Como ya mencionamos en la introducción, el proceso que nos permite producir un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, o desarrollar una vacuna que prevenga una determinada infección, es un proceso tortuoso y difícil en el que deben superarse una serie de etapas con un denominador en común: son largas y son costosas. Como resumiremos en las próximas páginas, en promedio y de manera general, recibir la autorización de comercialización de un medicamento o vacuna toma entre 10 y 15 años y cuesta aproximadamente 2.500 millones de euros. Y es una auténtica carrera de obstáculos, donde podemos encontrarnos aproximadamente 10.000 compuestos en la línea de salida, siendo uno, con suerte y esfuerzo, el que resulta vencedor. Todos los demás han ido tropezando con alguna de las vallas y se han ido quedando en el camino.

Describimos a continuación el recorrido que permite que se ponga un medicamento a la venta en una farmacia (Fernández-Alonso y Campillo, 2018), el modelo estándar del desarrollo de fármacos, que consta de cuatro etapas desde el momento en que seleccionamos nuestro objetivo, la enfermedad a tratar.

Etapa 1: Descubrimiento y optimización

La línea de salida de nuestra carrera de obstáculos parte de definir cuáles son los factores alterados en la enfermedad para la que buscamos solución terapéutica, aquellos que perturban el funcionamiento normal. Tenemos que identificar la diana terapéutica, el objetivo al que van a ir dirigidos nuestros fármacos. Y validarla, es decir, comprobar que es la causa principal de la enfermedad y no una más de todas las respuestas del organismo, caso en que el tratamiento perseguido no sería el correcto para esa enfermedad. También debe ser una diana susceptible de ser modulada por fármacos.

Este proceso es muy complejo y costoso, ya que normalmente no es una sola ruta la que se ve afectada, sino que las enfermedades son multifactoriales: no suele haber una diana específica, sino que son varias las vías implicadas en el proceso patológico.

Este es un trabajo que se hace en el laboratorio, sobre modelos teóricos de enfermedad que permiten explorar y caracterizar sus mecanismos de acción, los actores involucrados, etc. Estos modelos pueden ser *in vitro* (inhibición de proteínas en tubos de ensayo, células o tejidos en una placa) o *in vivo* (con animales de experimentación).

Las estrategias que nos permiten realizar esta exploración pueden estar basadas en la diana, en el ligando (la molécula que se une a ella) o ser ensayos fenotípicos, y se utilizan aproximaciones moleculares, genéticas, clínicas y computacionales.

Identificada y validada la diana terapéutica, hay que diseñar los compuestos bioactivos, las moléculas que pueden interactuar con ella. Al igual que sucede con las llaves y las cerraduras, hay especificidad en cuanto a las características que tiene que tener esa molécula para interaccionar con su diana y modularla, ya sea bloqueándola, inhibiéndola o activándola, según se requiera para el caso concreto en estudio. Hay muchas estrategias interrelacionadas, tanto experimentales como computacionales, pudiendo incluso participar la serendipia, para definir esas moléculas prototipo (*hit*) y posteriormente sintetizarlas para

realizar los primeros ensayos biológicos. Estos son normalmente estudios *in vitro*, de menor coste económico y que permiten reducir el número de animales de experimentación, permitiendo obtener los primeros datos de actividad biológica de esas moléculas que, de ser prometedores, definirán la molécula prototipo, la cual, una vez optimizada, nos proporcionará nuestro compuesto líder. Todo este proceso es iterativo e interdisciplinar, convergiendo áreas diferentes con múltiples interconexiones. Es, además, largo y costoso, y se estima que un 80% de esas moléculas prototipo se quedan en el camino.

Etapa 2: Eficacia preclínica y experimentación en animales

Al interaccionar con su diana en el organismo, los fármacos provocan modificaciones bioquímicas específicas, modulando procesos patológicos o alterando funciones fisiológicas, es decir, produciendo efectos terapéuticos o, por el contrario, efectos tóxicos. Es por esto que, llegados a este punto, hay que estudiar la seguridad de estos fármacos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para descartar posibles efectos que pudieran ser perjudiciales para la salud de los seres humanos. Es el puente entre el laboratorio y la fase clínica, ya en humanos, donde se estudiará la eficacia terapéutica del fármaco. Estos dos factores, seguridad y eficacia, son claves en el proceso de producción de un medicamento. Se estima que un 17% de los fármacos se caen durante el desarrollo debido a problemas de seguridad, y un 57% lo hace por su falta de eficacia (Thomas, 2016).

La experimentación en animales está fuertemente regulada, en España se rige por el Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia. Además, la Confederación de Sociedades Científicas de España (COSCE) ha establecido un Acuerdo de Transparencia para el uso de

animales en experimentación científica[3] y se siguen los principios de bienestar animal conocidos como las tres "R": reemplazamiento, reducción y refinamiento.

Los estudios preclínicos permiten caracterizar parámetros esenciales del fármaco. Por un lado, se determinan sus propiedades fisicoquímicas —estructura, peso molecular, solubilidad, punto de fusión y ebullición, densidad, constante de disociación ácida, espectros infrarrojo y ultravioleta, masas y RMN (resonancia magnética nuclear), termolabilidad, fotosensibilidad y estabilidad en disolución o en presencia de humedad, entre otros—. Además, se estudia cómo actúa el organismo sobre el fármaco —farmacocinética, dosis/concentración, propiedades ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción)—, o el fármaco sobre el organismo (farmacodinámica, concentración/efecto). También, su actividad biológica, la toxicidad y efectos secundarios del fármaco (su seguridad) y, por último, la formulación del mismo (su forma farmacéutica). La toxicología de un fármaco abarca desde la toxicidad intrínseca del compuesto, la toxicidad aguda o la crónica y estudios de teratogénesis, genotoxicidad o carcinogénesis.

Además, debe establecerse una metodología analítica GLP (*good laboratory practice*) y de fabricación final GMP (*good manufacturing process*), que son necesarias para la evaluación clínica del nuevo fármaco.

Toda esta información se recopila en la solicitud de fármaco nuevo en investigación (IND, Investigational New Drug) y se proporciona a las agencias reguladoras —Agencia Europea del Medicamento (EMA), Agencia Española del Medicamento (AEMPS), Food and Drug Administration (FDA), etc.—. Son ellas las que, después de la evaluación de toda esa documentación, autorizan el comienzo de los ensayos clínicos en humanos y se encargan de hacer el seguimiento de todo el proceso. El IND debe contener, además, la planificación detallada de estos ensayos, indicando el número de participantes, la descripción y protocolos de los mismos, los centros

3. https://cosce.org/acuerdo-de-transparencia/

implicados, los criterios de selección de los pacientes, las medidas que se tomarán para controlar la seguridad y eficacia, qué factores se van a medir, etc. Con este diseño racional se persigue reducir el riesgo de cometer errores y a su vez definir los niveles de riesgo que podemos tolerar y proporcionar las fórmulas adecuadas para ponderar los resultados de una forma estadísticamente representativa.

Etapa 3: Ensayos clínicos

Se estima que de esos 10.000 compuestos de partida de los que hablamos al comienzo del capítulo, han llegado a este punto en torno a cinco. El resto no han conseguido superar alguno de los pasos que hemos descrito. Sin embargo, no se acaban aquí los obstáculos, sino que todavía quedan una serie de fases que buscan determinar la seguridad y eficacia terapéutica, ahora ya en humanos, procedimiento imprescindible a la hora de poder comercializar el medicamento.

Los ensayos clínicos se regulan de acuerdo a legislaciones específicas establecidas por las agencias del medicamento[4] y deben ser diseñados de manera rigurosa para responder a preguntas de investigación específicas relacionadas con el compuesto en estudio. Siguen unos protocolos desarrollados por el investigador o el fabricante, definiendo factores como el criterio de selección de los participantes en el estudio, cuántas personas formarán parte del mismo y cuánto durará. También hay que definir los grupos de control que permitirán limitar los sesgos de la investigación y las formas de administración del medicamento y sus dosis. Se incluyen también las evaluaciones que se realizarán, con qué periodicidad y qué datos se recopilarán, así como los procedimientos de revisión y análisis de los datos.

Fase I, farmacología humana: busca demostrar la seguridad del compuesto y una orientación hacia la pauta de

4. En el caso de la AEMPS, la normativa puede consultarse aquí: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacionclinica_medicamentos/ensayosclinicos/

administración. Se estudiará la aparición de efectos dañinos, la tolerabilidad, los límites de las dosis y otros parámetros. Se realiza en grupos de ensayo pequeños, de 20 a 100 participantes, generalmente sanos, y duran varios meses. Estimaciones de la FDA indican que aproximadamente un 70% de los fármacos pasan a la siguiente etapa.

Fase II, exploración terapéutica: se sigue evaluando la seguridad, se determina la eficacia de la indicación propuesta, se caracteriza la dosis y se establecen las relaciones dosis-respuesta. Asimismo, se estudian los posibles efectos secundarios. Participarán pacientes voluntarios (de 100 a 500), seleccionados de acuerdo a criterios estrictos de homogeneidad de la muestra, con grupos control a los que se administra placebo frente a los que reciben el fármaco o vacuna en estudio. Puede llegar a durar dos años y aproximadamente un 33% de los potenciales medicamentos pasan a fase III.

Fase III, confirmación terapéutica: se evalúan eficacia y seguridad del tratamiento experimental en las condiciones de uso habituales, monitorizando las reacciones adversas en tratamientos a largo plazo. Los grupos de estudio son más grandes (1.000 a 5.000) y con la intención de eliminar sesgos, se realizan ensayos de doble ciego y cruzados. Muchos efectos tóxicos, sobre todo los derivados de procesos inmunológicos, se observan por primera vez en esta fase. Después de los 1-4 años que dura la fase, un 25-30% de los fármacos continúa en el ensayo.

Fase IV, aprobación/regulación: si se llega a este punto habiendo demostrado tanto eficacia terapéutica como seguridad, se solicita la comercialización del nuevo medicamento a las agencias reguladoras competentes, mediante la NDA (New Drug Application, solicitud de nuevo fármaco).

Cabe destacar que hay diferentes tipos de autorizaciones de uso o comercialización. Las autorizaciones de uso en emergencia, por ejemplo, se utilizan en contextos de declaración de emergencias para la salud pública, como es el caso de una pandemia o un ataque de bioterrorismo, y se conceden siempre que se demuestre que el beneficio supera al riesgo transcurridas las tres fases de ensayos clínicos.

Etapa 4: Desarrollo poscomercialización

A la línea de meta ha llegado nuestro medicamento, que ya podemos comercializar, pero la vigilancia no acaba aquí. Ahora es cuando verdaderamente podemos conocer la relación beneficio-riesgo en la población general y hacer un seguimiento en poblaciones especiales. También identificar reacciones adversas de baja frecuencia. Las empresas farmacéuticas deben seguir informando (cada tres meses el primer año, cada seis el segundo y año a año posteriormente) de posibles efectos adversos, pudiendo retirarse ese medicamento del mercado en caso de observarse estos.

Aun resumido el proceso, queda de manifiesto la dificultad que conlleva poner un medicamento en el mercado, y podemos ver que su recorrido vital es caro, largo y dificultoso. Lo que funciona en un tubo de ensayo en el laboratorio no tiene por qué ser extrapolable al organismo humano. Es necesario un protocolo de ensayos precisos, así como un control, documentación rigurosa de todo el proceso y una regulación firme en cada etapa: factores importantes de cara a proporcionar garantías para su uso terapéutico.

Más aún, podemos realizar un análisis crítico del procedimiento, evaluando los elevados costes económicos y largos plazos temporales frente a los avances terapéuticos y los beneficios a la hora de entender las enfermedades y dar respuesta a la necesidad de proporcionarles un tratamiento. Las tasas de fracaso son muy elevadas, el número de compuestos que se quedan en el camino abrumador, con las consiguientes pérdidas económicas asociadas. No solo eso, sino que enfermedades minoritarias pueden ver potencialmente reducida la inversión en su investigación si se atiende exclusivamente al criterio de rentabilidad. Se ha estimado que por cada dólar gastado en I+D, se devuelve en promedio menos de un dólar de valor, lo que podría hacer de la industria farmacéutica una opción poco rentable para inversores (Johnson *et al.*, 2014).

La búsqueda de estrategias de producción de medicamentos alternativas al procedimiento tradicional puede suponer una

ventaja y es en este contexto donde el reposicionamiento de fármacos o la reformulación juegan un papel clave. Utilizar medicamentos ya aprobados para otras patologías, o dar salida a alguno de esos compuestos que se quedaron en el camino, puede suponer ahorros sustanciales en los costes de ensayos preclínicos, e incluso en ensayos clínicos de fase I y II. Así, pueden resultar en un retorno de la inversión menos arriesgado y más rápido, habiéndose estimado que el coste de llevar un medicamento reutilizado al mercado está en torno a los 300 millones de dólares en comparación con los 2.000-3.000 millones para un nuevo fármaco (Nosengo, 2016).

Históricamente, la serendipia ha sido la responsable de los casos más conocidos de reposicionamiento, como veremos en el capítulo 2. El citrato de sildenafilo estudiado para el tratamiento de la angina de pecho se demostró más efectivo frente a la disfunción eréctil: la conocida viagra. La talidomida, causante de deformaciones congénitas en bebes, se utiliza para el tratamiento de la lepra y el mieloma múltiple. La azidotimidina fracasó como medicamento de quimioterapia, pero se usa desde la década de los ochenta como terapia para el VIH.

Estos éxitos en la reutilización de medicamentos han fomentado el desarrollo de enfoques más sistemáticos para identificar compuestos que puedan ser reposicionados. Estas estrategias, que describiremos en los capítulos 3 y 4, han dado como resultado la identificación de fármacos candidatos prometedores para el tratamiento de enfermedades comunes, así como para enfermedades raras (para las que la reutilización es no solo fundamental, sino, en muchas ocasiones, la única ruta para el desarrollo de fármacos) o emergentes, que describiremos en los capítulos 6 y 7, respectivamente.

Sin embargo, la reutilización de fármacos atraviesa también por desafíos técnicos, regulatorios y organizativos que dificultan el avance de estas estrategias y que también describiremos en el capítulo 5.

CAPÍTULO 2
Historia del reposicionamiento

Desde siempre, una de nuestras mayores preocupaciones ha sido la salud y hemos procurado encontrar tratamientos para curarnos o, al menos, mejorar en nuestras afecciones. Desde la automedicación mediante el consumo directo de plantas o microorganismos que ya se realizaba hace decenas de miles de años, como refleja un estudio de 2017 realizado sobre mandíbulas de neandertal (Weyrich *et al.*, 2017), hasta los actuales procedimientos de fabricación de un medicamento, que hemos descrito en el capítulo anterior, transcurren siglos de pruebas, ensayos y errores y también, de serendipia y de suerte. Siglos de acumulación de conocimiento y evidencias en el terreno de la medicina y la farmacología, que han cimentado los actuales y rigurosos protocolos para producir sustancias terapéuticas, cuyos beneficios superen a los riesgos de la enfermedad y que además consideren los principios éticos y morales que deben subyacer a cualquier actividad humana.

Tradicionalmente, la industria farmacéutica se ha centrado en la estrategia clásica de buscar nuevas moléculas con potencial terapéutico dirigidas de manera selectiva a una única diana farmacológica. "Balas mágicas" como las definidas por Paul Ehrlich, Premio Nobel de Medicina en 1908 por sus aportaciones a la inmunología. Fue el inventor de técnicas precursoras de la tinción de bacterias. Los métodos que desarrolló

hicieron posible también la distinción de los diferentes tipos de células sanguíneas, lo que permitiría diagnosticar numerosas enfermedades de la sangre. También hizo una contribución decisiva al desarrollo de un suero para combatir la difteria, concibiendo además un método para estandarizar sueros terapéuticos. Ehrlich perseguía la identificación de sustancias químicas, agentes terapéuticos ideales, que permitieran atacar de manera selectiva a los patógenos, sin dañar al huésped. Así llegó a la arsfenamina, más conocida como Salvarsán, la primera "bala mágica": un compuesto que mata selectivamente a las bacterias *Treponema pallidum*, causantes de la sífilis, y que se considera como el primer agente de uso en quimioterapia, término este último, por cierto, que también acuñó él.

Como ya hemos visto en la introducción y primer capítulo, este proceso clásico de producción de un medicamento conlleva una elevadísima inversión económica y tiene asociado un alto porcentaje de fracaso, con las consiguientes pérdidas que ello supone. Además, y a pesar de los incrementos en las inversiones en I+D del sector farmacéutico, el número de fármacos aprobados por las agencias reguladoras no se ha visto incrementado de manera proporcional. Todo esto ha hecho que se busquen estrategias alternativas para la identificación de potenciales medicamentos, siendo una de las más relevantes actualmente la del reposicionamiento de fármacos.

La estrategia del reposicionamiento permite ampliar el espectro de la investigación farmacológica incluyendo la búsqueda de nuevas aplicaciones de fármacos ya aprobados y en uso clínico, ya sean viejos o nuevos, y permite aprovechar el conocimiento acumulado durante el historial de uso clínico de un determinado fármaco en humanos constituyéndose en una alternativa *low cost* para la búsqueda de nuevas terapias.

Todas las fuentes atribuyen a *sir* James Black la frase que define la importancia de esta estrategia: "El criterio más fructífero para el descubrimiento de un nuevo fármaco es empezar con uno viejo".

Black, que obtuvo el Premio Nobel de Medicina ochenta años después de Paul Ehrlich, es el descubridor, entre otros

fármacos, del propranolol, el primer betabloqueante exitoso utilizado para tratar problemas cardíacos, y la cimetidina, de utilidad para las úlceras de estómago. Black dirigió sus esfuerzos a identificar y atacar la fuente de los trastornos, en lugar de ocuparse del tratamiento de los síntomas, diseñando entidades químicas que interactuarán con los receptores celulares. Su brillante carrera académica estuvo además ligada a la industria farmacéutica, donde ejerció como director de investigación terapéutica.

Aunque actualmente el reposicionamiento de fármacos sigue unas estrategias bien diseñadas para identificar nuevos usos para fármacos ya existentes, métodos sofisticados que van desde el *screening* sistemático hasta las aproximaciones bioinformáticas (como veremos en los capítulos 3 y 4), los ejemplos clásicos de reutilización de fármacos con usos diferentes de los originales provienen, como ya hemos repetido, de la serendipia.

Se estima que hasta el 75% de los fármacos conocidos pueden tener nuevos usos terapéuticos y que los medicamentos en uso clínico podrían utilizarse hasta en 20 aplicaciones diferentes de aquellas para las que fueron aprobados originalmente.

La mayoría de estos usos comienzan en la clínica, y son los médicos responsables de prescribirlos quienes los inician, ya sea como terapia única o en combinación con otros tratamientos, en lo que se conoce como uso *off-label*, esto es, el uso de medicamentos en indicaciones no aprobadas en sus fichas técnicas para usarlos en otra indicación, población, grupo de edad distinto, forma de dosificación o vía para la que no han recibido la aprobación de las agencias reguladoras.

Una vez que las agencias han determinado que un medicamento es seguro y eficaz y lo han autorizado para un uso determinado, existen pocas restricciones sobre cómo se puede prescribir. De ahí que con el tiempo se descubrieran accidentalmente muchos efectos *off-label* de fármacos reutilizados según los hallazgos clínicos o epidemiológicos. Aunque este uso fuera de indicación, es común en la práctica hospitalaria, su aplicación debería ir unida al seguimiento de un

protocolo terapéutico asistencial y al cumplimiento de un procedimiento que garantice la información y el consentimiento informado del paciente (García-Sabina *et al.*, 2011).

En este capítulo analizaremos cuatro de los casos de reposicionamiento más conocidos, resultado de la serendipia: la talidomida, el sildenafilo, el minoxidil y la aspirina. Adicionalmente, en la tabla 1 se recogen otros ejemplos seleccionados de estrategias exitosas y en la tabla 2, algunos que han resultado infructuosos hasta el momento. Y a lo largo de los diferentes capítulos se hablará de otros específicos de los temas tratados en ellos.

1. Talidomida, de una histórica prohibición al tratamiento de la lepra

La talidomida es un compuesto tristemente famoso al haber sido el causante entre 1957 y 1961 de deformaciones congénitas en recién nacidos. El medicamento se clasificó como "completamente seguro" sin un requerimiento de aprobación regulatoria y comenzó a administrarse, como sedante y tratamiento para las náuseas, sobre todo a mujeres embarazadas. Al poco tiempo se observaron defectos esqueléticos graves en al menos 15.000 niños nacidos de madres que habían consumido talidomida durante el primer trimestre de sus embarazos. El medicamento se retiró y este caso marcó el establecimiento de las rigurosas pruebas de seguridad para los productos farmacéuticos y el endurecimiento de las normativas relativas a la experimentación preclínica y clínica.

Actualmente, este fármaco se ha visto redimido. En 1998 la talidomida fue aprobada en Estados Unidos para el tratamiento de la lepra y desde el 2012 se utiliza también para el tratamiento del mieloma múltiple.

En 1964, el médico israelí Jacob Sheskin, trabajador del Hospital Universitario de Hadassah (Jerusalén), buscaba un tratamiento para un paciente de eritema nudoso leproso (ENL), un tipo de lepra que cursa con inflamación y furúnculos

grandes, persistentes y dolorosos, tan grave que a menudo conduce a la ceguera. El dolor que este enfermo padecía era tan grande que no había conseguido conciliar el sueño durante semanas. Como último recurso y a la desesperada, Sheskin utilizó talidomida para ver si sus propiedades sedantes aliviaban al paciente que, por fin, pudo descansar. Y no solo eso, sino que sus llagas se curaron después de tres días de tratamiento y se mitigó su dolor. Esta reacción tan positiva llevó a Sheskin a profundizar. Diseñó un estudio de doble ciego administrando talidomida a 173 pacientes de ENL, de los cuales un 92% vieron sus síntomas aliviados. Un estudio de seguimiento desarrollado por la OMS y que contó con 4.552 pacientes mostró que en un 99% de los pacientes los síntomas remitieron completamente en menos de dos semanas (Ashburn y Thor, 2004; Stephens y Brynner, 2001). Actualmente, la talidomida es el único fármaco utilizado para tratar el ENL. Los pacientes, tanto mujeres como hombres, que van a recibir este tratamiento reciben adicionalmente un tratamiento para el control de natalidad.

Posteriormente, se demostró que la talidomida es un inhibidor del factor de necrosis tumoral-α (TNF-α). Tanto los pacientes de sida como los de lepra se caracterizan por una producción inapropiada de TNF-α, lo que se relaciona con las úlceras bucales y la caquexia (pérdida de peso corporal, masa muscular y debilidad), características de estas dos enfermedades. En 1993 se descubrió que la talidomida suprime la activación del VIH latente de tipo I.

Además, en 1994 investigadores del Children's Hospital en Boston dilucidaron los mecanismos por los que se producían los defectos en el desarrollo de las extremidades en el feto humano y demostraron también las propiedades antiangiogénicas de la talidomida, lo que la convirtió en candidata para el tratamiento del cáncer, principalmente del mieloma múltiple.

Además, la talidomida ha conseguido también autorizaciones de uso compasivo para otros trastornos, como la enfermedad de injerto contra huésped (EICH, complicación grave, a veces mortal, de los trasplantes de médula ósea), la enfermedad de Crohn (enfermedad crónica que causa

inflamación en el tracto digestivo) o algunos tipos de artritis, entre otras indicaciones.

2. Cómo el sildenafilo se convirtió en la famosa viagra

La farmacéutica Pfizer estaba probando en la década de 1980 el sildenafilo para el tratamiento de la angina de pecho, un fármaco que debía relajar las arterias coronarias y permitir un mayor flujo sanguíneo coronario. Sin embargo, durante los ensayos clínicos no se observaron los efectos cardiovasculares deseados, pero sí un efecto secundario inesperado: los voluntarios participantes en los ensayos reportaron en sus cuestionarios que habían tenido erecciones inusualmente fuertes y persistentes. Habían encontrado, de forma casual, un fármaco eficiente para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Un estudio a gran escala realizado entre 1993 y 1995 en 3.700 hombres con disfunción eréctil de todo el mundo confirmó la eficacia del sildenafilo en el 63% de los pacientes tratados con las dosis más bajas y en el 82% de aquellos que recibieron la más alta.

En 2003, las ventas anuales de sildenafilo en Estados Unidos alcanzaron los 1.880 millones de dólares y lo utilizaban casi ocho millones de hombres, convirtiendo a este medicamento en uno de los mayores éxitos del reposicionamiento (García-Sabina *et al.*, 2011).

El reposicionamiento del sildenafilo no fue el resultado de haber descubierto una nueva actividad inhibitoria en un receptor diferente, sino que resultó que ese receptor al que se dirigía el fármaco (la enzima PDE5) tenía una respuesta biológica diferente a aquella que originalmente se tenía como objetivo. Esto puede darnos una idea del potencial del reposicionamiento no solo de cara a la obtención de nuevos medicamentos con costes más bajos, sino también con respecto a la generación de nuevo conocimiento en relación con la biología y las interacciones entre los complejos macromoleculares, así como las vías de señalización y respuestas que estas desencadenan.

Adicionalmente, el sildenafilo se reposicionó también para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, observándose que relaja la pared arterial, permitiendo la disminución de la resistencia y presión arteriales, reduciendo la carga de trabajo del ventrículo derecho del corazón y disminuyendo la probabilidad de fallo cardíaco asociado a este ventrículo. Se ha visto que la enzima PDE5 se encuentra principalmente en el endotelio del músculo liso de los pulmones y el pene, por lo que el sildenafilo actúa selectivamente en estas dos áreas sin inducir vasodilatación en otras áreas del cuerpo.

Otras indicaciones adicionales, incluyen la insuficiencia cardíaca crónica y la lesión por reperfusión miocárdica.

3. Minoxidil para el crecimiento del pelo

Este fármaco tiene su origen en la década de 1950, cuando se concibió para el tratamiento de las úlceras. En ensayos con perros, el compuesto no curó las úlceras, pero demostró ser un poderoso vasodilatador y pasó a estudiarse como medicamento antihipertensivo, indicación para la que fue aprobado en 1979. En esta indicación se usa en una formulación para su administración oral, pero se reformuló también para su uso como tratamiento tópico para revertir la caída del cabello, ya que, durante los ensayos clínicos para estudiar su uso en el tratamiento de la hipertensión, se descubrió que algunos de los pacientes participantes en el estudio y que estaban tomando el fármaco presentaban un aumento en la cantidad del vello corporal, tanto en el cuero cabelludo como en otras zonas del cuerpo. Así, se desarrolló una loción para aplicar sobre el cuero cabelludo y detener la alopecia andrógina.

El minoxidil tiene efecto vasodilatador y actúa directamente sobre el músculo liso arterial, provocando un descenso de la presión arterial. No tiene efectos bloqueantes adrenérgicos ni depende del sistema nervioso central y, al contrario que los betabloqueantes, el minoxidil no afecta el metabolismo de la glucosa ni a los lípidos plasmáticos. Como

todos los vasodilatadores directos, el minoxidil produce una respuesta en el sistema nervioso simpático, con aumento de la frecuencia cardíaca, volumen-latido y gasto cardíaco, así como un aumento marcado de la renina plasmática. A su vez, la renina provoca un aumento de la retención de agua y sodio y compensa los efectos hipotensores del minoxidil. Este fármaco puede provocar retención de fluidos y obliga al uso de diuréticos.

Por el contrario, no se conoce el mecanismo por el cual el minoxidil estimula el crecimiento del cabello. Aplicado de forma tópica no tiene efecto antihipertensivo, aunque se cree que puede aumentar el flujo de sangre en los capilares que rodean al folículo capilar o alterar el metabolismo de las hormonas androgénicas en el cuero cabelludo.

4. Aspirina, un fármaco con milenios de eficiencia demostrada

El ácido salicílico, presente en la corteza del sauce, ha sido utilizado por la humanidad desde hace milenios. Las tablillas de barro sumerias y los papiros egipcios ya refieren el uso medicinal como analgésico de diferentes partes del sauce. Hipócrates dejó registro en sus tratados del uso de tratamientos basados en corteza y hojas de sauce pulverizadas para curar dolores de cabeza y fiebres.

Johann Buchner aisló de la corteza de sauce en 1828 el principio activo, al que denominó *salicina*. En 1838 Raffaele Piria logró separar la salicina en azúcar y un componente aromático llamado *salicilaldehído* que, por hidrólisis y oxidación, produjo en cristales incoloros a los que puso el nombre *ácido salicílico*.

El ácido acetilsalicílico fue sintetizado por primera vez por el químico francés Charles Frédéric Gerhardt en 1853, buscando un compuesto con mejor sabor y menos efectos secundarios que el ácido salicílico, que causaba, entre otros, la irritación de las paredes del estómago. En 1897, Felix Hoffmann, farmacéutico alemán que trabajaba en Bayer, obtuvo por primera vez el ácido acetilsalicílico de forma pura. Un

principio activo indicado como analgésico, antipirético y antiinflamatorio, eficaz y bien tolerado, menos irritante que los medicamentos de salicilato comunes. A partir del 6 de marzo de 1899 se comercializó con el nombre de Aspirina.

La aspirina se utiliza para el tratamiento del dolor, la fiebre y la inflamación, debido a su efecto inhibitorio, no selectivo, de la ciclooxigenasa. También se ha demostrado su utilidad en el tratamiento de inflamaciones específicas tales como la enfermedad de Kawasaki, la pericarditis o la fiebre reumática. La administración de aspirina poco después de un ataque al corazón disminuye el riesgo de muerte y su uso a largo plazo ayuda a prevenir ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares y coágulos de sangre en personas con alto nivel de riesgo.

Actualmente se halla en ensayos clínicos de fase III para el tratamiento del cáncer de colon y de otros tipos. Un análisis de dos grandes estudios de cohortes de larga duración (Cao *et al.*, 2016) relacionó el uso continuado de aspirina durante más de 6 años con una disminución de 19% en el riesgo de cáncer colorrectal y una disminución de 15% en el riesgo de cualquier tipo de cáncer gastrointestinal.

Estos son solo cuatro ejemplos de multitud de fármacos que han sido reposicionados a lo largo de los años. En la tabla 1 se recogen otros casos destacados. Y en la tabla 2 alguno de los ejemplos fallidos.

Tabla 1

Ejemplos de fármacos reposicionados o en proceso de reposicionamiento, mencionando sus indicaciones originales, así como su segundo uso.

NOMBRE	PRIMERA INDICACIÓN	SEGUNDA INDICACIÓN	COMENTARIOS
Talidomida	Sedante y antiemético	ENL, mieloma múltiple	Los derivados de talidomida han resultado clínica y comercialmente exitosos, sobre todo en el tratamiento de mieloma múltiple

NOMBRE	PRIMERA INDICACIÓN	SEGUNDA INDICACIÓN	COMENTARIOS
Sildenafilo	Angina de pecho	Disfunción eréctil	La viagra, el primer medicamento aprobado para la disfunción eréctil, alcanzó volúmenes de ventas a nivel mundial por encima de los 1.880 millones de dólares en 2003
Minoxidil	Hipertensión	Pérdida de cabello	Reposicionado tanto para la calvicie como para la disfunción eréctil, se aprobó en 1998 para el tratamiento de la pérdida de pelo y proporcionó ventas mundiales de 162 millones de dólares en 1996
Aspirina	Analgésico	Cáncer colorrectal	Desde septiembre de 2015 se recomendó el uso de la aspirina para prevenir enfermedades cardiovasculares y cáncer colorrectal
Bupropión	Depresión	Tabaquismo	Aprobado para su primera indicación en 1996 y para la segunda en 1997. Sus ventas mundiales en 2003 fueron de 1.560 millones de dólares como tratamiento de la depresión y 125 millones de dólares para el uso reposicionado
Dapoxetina	Antidepresivo y analgésico	Eyaculación precoz	Está actualmente en fase III y si se aprueba, sería el primer medicamento aprobado para la eyaculación precoz
Fluoxetina	Depresión	Disforia premenstrual	Aprobada en el año 2000 para su segunda indicación
Cloropromazina	Antiemético y antihistamínico	Tranquilizante sin efectos sedantes	Después de que el cirujano parisiense Heri Laborit observara en 1952 los efectos tranquilizantes de este fármaco, se comercializó y se convirtió en uno de los tratamientos estándar en psiquiatría

NOMBRE	PRIMERA INDICACIÓN	SEGUNDA INDICACIÓN	COMENTARIOS
Mifepristona	Abortivo	Depresión psicótica	Se ha usado experimentalmente en el tratamiento de cáncer (por ejemplo, en meningioma), endometriosis y síndrome de Cushing. Actualmente está en fase III de ensayos clínicos para la depresión psicótica y se está considerando también para el trastorno bipolar
Paclitaxel	Cáncer	Reestenosis	El fármaco bloquea la formación adecuada de microtúbulos inhibiendo la división y la migración celular y los procesos inflamatorios impidiendo que las arterias vuelvan a estrecharse en los procesos de reestenosis
Zidovudina	Cáncer	VIH/SIDA	Se desarrolló en 1964 como tratamiento oncológico y en 1985 demostró ser un fármaco potente para el SIDA, convirtiéndose en el primer medicamento aprobado para el tratamiento del VIH en 1987
Raloxifeno	Osteoporosis	Cáncer de mama	Aprobado por la FDA para el tratamiento de cáncer de mama invasivo. Las ventas mundiales en 2015 fueron de 237 millones de dólares

FUENTE: ADAPTADA DE ASHBURN, 2004 Y PUSHPAKOM, 2019.

Tabla 2

Ejemplo de fármacos que han resultado fallidos en las estrategias de reposicionamiento, mencionando su indicación original, así como el segundo uso para el que se intentaban reposicionar.

NOMBRE	PRIMERA INDICACIÓN	SEGUNDA INDICACIÓN	COMENTARIOS
Latrepirdina	Antihistamínico	Enfermedad de Huntington	Falló en los ensayos en fase III
Ceftriaxona	Antibiótico	Esclerosis lateral amiotrófica	Falló en mostrar eficacia en los ensayos en fase III
Topiramato	Epilepsia	Enfermedad inflamatoria intestinal	Aunque en modelos animales resultó exitosa, falló en un estudio de cohorte retrospectivo en ensayos clínicos no aleatorios. *El topiramato sí se ha reposicionado favorablemente para la obesidad

Fuente: Adaptada de Pushpakom, 2019.

CAPÍTULO 3

Etapas del reposicionamiento de fármacos

Como ya hemos visto, el reposicionamiento de fármacos se ha logrado en numerosas ocasiones por serendipia, es decir que el nuevo uso se descubrió por casualidad. Sin embargo, los desarrollos tecnológicos y los avances producidos en la investigación, tanto en el conocimiento de las enfermedades como de sus alteraciones moleculares o las cascadas de señalización implicadas, han hecho que actualmente el reposicionamiento no se deje en manos de la serendipia, sino que se ha racionalizado y sistematizado. Esta acumulación de conocimiento permite relacionar las rutas de señalización con los fármacos que actúan en ellas, pudiendo descubrirse así nuevas vías de uso para esas entidades moleculares.

Se estima que el porcentaje de fármacos reposicionados, aunque varía según los estudios, es del 30% de las aprobaciones de medicamentos realizadas por la FDA (Jin, 2014).

Además del reposicionamiento propiamente dicho, existe una práctica clínica, a la que ya hemos hecho mención y conocida como *off-label*, de la cual se estima que, en Estados Unidos, representa el 20% de las recetas de medicamentos emitidos[5].

5. https://repurposingdrugs101.com/what-is-drug-repurposing/

Durante la prescripción de un medicamento o la práctica clínica, su ficha técnica sirve de guía para determinar la dosis, la indicación y la vía de administración, entre otros aspectos importantes. Los medicamentos son usados tal y como se indica en su ficha, en lo que se conoce como medicamentos o prescripciones *on-label*. Sin embargo, durante los últimos años cada vez es más frecuente la utilización de los medicamentos fuera de las condiciones establecidas en su ficha técnica. Este es el uso *off-label* o *unlabeled* (González-Vázquez y López-Guzmán, 2017), término que se refiere al uso del fármaco en condiciones o patologías que no han sido estudiadas para ese medicamento, pero no hay que confundirlo con el término *contraindicación*.

Como hemos visto en el capítulo 1, el descubrimiento tradicional de fármacos es un proceso complejo que conlleva largos tiempos y grandes inversiones. El reposicionamiento ayuda a reducir años del ciclo típico de descubrimiento de fármacos. Gracias a este proceso, se eliminan varios pasos necesarios para la aprobación por parte de las agencias reguladoras. Además, cuando se usa un medicamento ya aprobado, se puede eliminar la fase I de los ensayos clínicos, lo que ahorra mucho tiempo, esfuerzo y dinero invertidos en los estudios.

1. Etapas del reposicionamiento de fármacos ya conocidos para nuevas indicaciones

El proceso de reposicionamiento de fármacos tiene dos grandes etapas. La primera etapa consiste en la identificación de potenciales fármacos de reposicionamiento mediante cribados experimentales o computacionales, seguido de los ensayos *in vitro* o *in vivo* donde se estudiarán los fármacos más interesantes de entre aquellos previamente identificados. La segunda etapa son los ensayos clínicos para la nueva indicación estudiada.

Etapa 1. Identificación y estudios biológicos

El primer paso en el proceso de reposicionamiento de fármacos es la identificación de uno o varios fármacos conocidos (*old drugs*). Este proceso de identificación se puede llevar a cabo mediante diferentes estrategias o herramientas (que veremos en el capítulo 4), en función de la información de la que se dispone de la enfermedad, de un fármaco inicial, etc. La selección del enfoque adecuado para el reposicionamiento es un paso crucial en este proceso (figura 2). Estas herramientas o estrategias, tanto experimentales como computacionales, permiten de forma rápida el cribado masivo (*screening*) de quimiotecas de medicamentos que ya se están utilizando para otras patologías, como la quimioteca de la FDA (Food and Drug Administration). Estos cribados, virtuales o experimentales, generarán los primeros resultados que habrá que validar en ensayos *in vitro*. Una vez verificados estos fármacos en dichos ensayos, el siguiente paso son los estudios *in vivo* utilizando modelos de la enfermedad en animales, conocidos como *prueba de concepto*.

Figura 2

Etapas en el proceso de reposicionamiento de fármacos y diferentes aproximaciones para la identificación de los fármacos reposicionados.



Fuente: Adaptada de Turanli, 2018.

Los datos previos que hay para los fármacos de reposicionamiento también deben analizarse para determinar la vía óptima de administración, así como la dosis o los posibles metabolitos, ya que si no existe esta información se requerirán más estudios de farmacología preclínica o clínica.

Aunque el perfil de seguridad del fármaco a reposicionar es conocido, durante el proceso de reposicionamiento hay que realizar estudios que lo confirmen para el segundo uso, teniendo en cuenta diferentes consideraciones (Barrat y Frail, 2012):

- Tratamiento puntual para la primera indicación *vs.* un posible tratamiento crónico para la segunda indicación.
- Las dosis necesarias para la indicación de reposicionamiento podrían ser superiores a las necesarias para la indicación primaria.
- La indicación primaria y la secundaria pueden dirigirse a poblaciones diferentes (por ejemplo, adultos y pediátricos, respectivamente).
- La formulación del compuesto de reposicionamiento podría ser diferente (por ejemplo, tópica frente a oral).

A continuación, veremos algunos ejemplos prácticos.

1. Reposicionamiento en enfermedades tropicales olvidadas (malaria):

Las enfermedades huérfanas o raras en las regiones en desarrollo de África, Asia y las Américas también se conocen como *enfermedades tropicales desatendidas* (se verán en más detalle en el capítulo 6). La mayoría de estas enfermedades reciben menos financiación para el tratamiento y la investigación, lo que genera no solo una falta de tratamientos eficaces, sino poca información sobre los mecanismos de la enfermedad. Así, en el reposicionamiento de fármacos para las enfermedades tropicales desatendidas, se parte frecuentemente de métodos que involucran poca información de partida, como los cribados fenotípicos.

Uno de estos estudios fue realizado por un grupo de investigación de la Escuela de Medicina de la Universidad Johns Hopkins. Se utilizó una quimioteca de fármacos compuesta por 1.937 medicamentos aprobados por la FDA y 750 medicamentos aprobados para su uso en el extranjero o en ensayos clínicos de fase II en un ensayo para estudiar la inhibición del crecimiento de *Plasmodium falciparum* (parásito de la malaria). En este primer cribado, se obtuvieron 189 fármacos capaces de inhibir el 50% del crecimiento (a una concentración 10 μM). Después de eliminar los fármacos que ya se sabía que actuaban como citotóxicos o que inhibían el crecimiento del parásito de la malaria, quedaron 87 compuestos que se estudiaron en un ensayo *in vitro* para determinar la concentración para inhibir al 50% (IC_{50}) el crecimiento. Identificaron el astemizol, un conocido antihistamínico, como el compuesto más prometedor. Para validar estos resultados, el siguiente paso fue realizar los ensayos experimentales *in vivo* en dos modelos de la enfermedad de la malaria, con el astemizol y con su metabolito, desmetilastemizol, ya que gracias al conocimiento previo sobre el fármaco se sabía que su metabolito también presentaba actividad. Los ensayos *in vivo* revelaron que tanto el astemizol como su metabolito presentaban propiedades como agentes antipalúdicos (Chong *et al.*, 2006).

Este ejemplo sirve para poner de manifiesto la importancia del conocimiento previo, fundamental para ahorrar etapas. En este caso ya se conocía la existencia del desmetilastemizol como metabolito y rápidamente se estudió, comprobando también su eficacia. Otro punto importante en el reposicionamiento de fármacos es la posibilidad de llevar a cabo *estudios de relaciones estructura-actividad* (del inglés SAR, *structure activity relationship*). De los fármacos que ya se utilizan se han sintetizado cientos de análogos y el reexamen de las correspondientes familias puede mejorar tanto la actividad antipalúdica como reducir los posibles efectos secundarios.

2. Reposicionamiento en cáncer:
Los factores de transcripción (FT) son un grupo diverso de proteínas clave en el desarrollo de nuestro organismo y los

responsables de regular la transcripción de los genes, es decir, cómo se transcribe la molécula de ADN en ARN. Las mutaciones genéticas en los FT son muy frecuentes. Estas mutaciones hacen que los FT no realicen su trabajo, la transcripción de los genes, correctamente. Desgraciadamente, los FT no se consideran dianas para buscar fármacos (*druggables*), porque no presentan actividad enzimática. Un grupo de investigación de la Universidad de Columbia de Nueva York desarrolló una aproximación computacional para identificar fármacos que fueran capaces de "perturbar" la actividad de los FT (Gayvert, 2016). Esta aproximación se basa en dos pasos: (1) predicción y (2) redes de interacción. En el primer paso, calcularon con una función de puntación (*score*) cómo perturbaba cada fármaco a la secuencia de genes de cada FT y en el segundo paso se construyeron y analizaron las interacciones fármaco-genes (en el capítulo 4 se verá con más detalle). Así, se estudiaron 170 factores de transcripción frente a 1.309 fármacos. Identificaron 35 pares de combinaciones fármacos-FT. Como la validación experimental es compleja para la mayoría de las parejas fármacos-FT, se centraron en la identificación y validación experimental de fármacos que inhibieran el factor de transcripción ERG, un factor sobreexpresado en varios tipos de cáncer, como el de próstata, entre los que destacó la dexametasona. Para validar estos resultados, realizaron estudios *in vitro* comprobando que la dexametasona disminuía significativamente la invasión y la migración de las células cancerosas en el cáncer de próstata que sobreexpresaban ERG, pero no en células control, así como estudios *in vivo* en modelos de cáncer de próstata en ratones transgénicos.

Etapa 2. Desarrollo clínico

Los ensayos clínicos, como hemos explicado en el capítulo 1, son estudios de investigación que se realizan en seres humanos, que participan voluntariamente en el ensayo, y que ayudan a probar si un fármaco, vacuna o terapia son seguros (no son tóxicos) y eficaces frente a la enfermedad estudiada.

Los ensayos clínicos pueden agruparse en función del objetivo perseguido (preventivo, diagnóstico, de detección, de tratamiento, de calidad de vida) o en función de la posibilidad de modificar el protocolo de los ensayos (protocolo fijo o adaptativo). Los ensayos clínicos de tratamiento son los que estudian los fármacos para tratar una enfermedad, y son los que nos interesan aquí.

Los tres objetivos principales que hay que conseguir durante el proceso de reposicionamiento en este contexto son:

- La caracterización farmacodinámica completa del fármaco reposicionado, es decir, la acción y efectos que el fármaco tiene sobre el organismo.
- La prueba de concepto (PoC).
- El mecanismo de acción (PoM) para la nueva indicación.

El desarrollo de un fármaco de reposicionamiento no es estándar, depende del nivel de progreso clínico del candidato en su indicación primaria y de la información inicial de la que se disponga. Lo importante es disponer de información previa de la fase I para la primera indicación, lo que permite comenzar directamente con la fase II para la validación o PoC de la nueva indicación.

El diseño del estudio de PoC es fundamental para el éxito o el fracaso de un candidato reposicionado. El diseño del ensayo y la selección de dosis, entre otros factores, debe guiarse por los resultados y la información de la que ya se disponga de otros estudios previos para otras indicaciones. Si el diseño de PoC es sólido, el estudio de farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) se comprende bien y los resultados son convincentes una vez completados, entonces el candidato puede pasar a la fase III.

Hay que tener en cuenta que según la nueva indicación terapéutica que se esté evaluando (por ejemplo, enfermedad aguda o crónica), pueden ser necesarios datos complementarios adicionales para obtener la aprobación. Hay algunos escenarios en los que se necesitarán estudios de diseño adaptativo

conocidos como fase IIb o fase IIb/III. Por ejemplo, estos estudios serán necesarios para respaldar una vía alternativa de administración o cuando haya una gran incertidumbre en las estimaciones de la dosis eficaz.

Los estudios de mecanismo de acción son claves para buscar nuevas indicaciones y para demostrar que el fármaco se une y modula la diana objetivo. Esto último es clave para definir una dosis segura (índice terapéutico aceptable) en humanos.

El mecanismo de acción generalmente se determina en la fase I, en voluntarios sanos, empleando biomarcadores. Si esto no es factible en sujetos sanos, entonces se realiza en estudios adaptativos tipo fase Ib/II, estudiando el mecanismo con enfermos.

Los estudios para determinar el mecanismo de acción son muy importantes para constatar que no se trata de un mecanismo novedoso y que, por lo tanto, el fármaco es seguro en humanos, así como para determinar la dosis efectiva que se utilizará en la fase II.

2. Documentación (GLP, GMP, AIP, formulación)

El desarrollo de los medicamentos tiene que estar regido por un conjunto de normas y metodología estandarizadas que certifiquen en todo momento una calidad contrastada, así como una seguridad y una eficacia terapéutica. La calidad de un medicamento es un "conjunto de propiedades y características que le confieren su aptitud para satisfacer unas necesidades expresadas o implícitas"[6].

Hay 15 normativas o directrices que constituyen la aplicación de la calidad integral en el desarrollo de los medicamentos:

- ICH Q8, desarrollo farmacéutico.
- ICH Q11, desarrollo y fabricación de principios activos.
- GLP, buenas prácticas de laboratorio.
- GCP, buenas prácticas clínicas.

6. Normas ISO, http://www.ub.edu/sdm/tertulies/PresentacionPPdef.pdf

- GMP, normas de buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
- ICH Q7, normas de buenas prácticas de fabricación de principios activos (API, *active pharmaceutical ingredients*).
- ICH Q9, gestión de la evaluación de riesgos.
- ICH Q10, sistemas de gestión de la calidad.
- *Process validation* (validación en continuo).
- PAT (*process analytical technology*), control a pie de línea.
- GDP, buenas prácticas de distribución.
- GRP, buenas prácticas regulatorias.
- GPVP, buenas prácticas de farmacovigilancia.
- Código ético de la industria farmacéutica.
- BPFC, buenas prácticas en farmacia comunitaria.

Describiremos brevemente las prácticas que regulan la fase industrial del medicamento.

2.1 Buenas prácticas de laboratorio o BPL (GLP, *good laboratory practices*)

Estas reglas se aplican a los estudios de seguridad y toxicología, tales como los ensayos de mutagénesis, toxicológicos (DL-50), toxicidad aguda y crónica, carcinogénesis, teratogénicos y tolerancia, entre otros, realizados sobre los nuevos productos químicos, tanto de origen natural como biológicos, que se vayan a utilizar en un medicamento antes de realizar las pruebas en humanos.

Los laboratorios que realicen estos estudios deben cumplir y certificar en sus informes finales que han seguido las normas BPL.

Los principios de las BPL se pueden enumerar en 10 puntos:

- Organización y personal.
- Programa o sistema de garantía de calidad.
- Instalaciones.
- Aparatos materiales.

- Sistemas experimentales.
- Productos de ensayos y de referencia.
- Procedimientos normalizados de trabajo.
- Realización del estudio.
- Información de los resultados del estudio.
- Archivo y conservación de registros y materiales.

2.2 Buenas prácticas clínicas o BPC (GCP, *good clinical practices*)

Las buenas prácticas clínicas (BPC) son un conjunto de reglas dirigidas a garantizar los derechos de los sujetos que participan en los ensayos clínicos tras establecer un perfil toxicológico aceptable en modelos animales, asegurar la calidad de los datos y evitar errores en la investigación clínica.

Los principios básicos son:

- Los ensayos clínicos deberán estar científicamente justificados y claramente escritos en un protocolo detallado.
- Los ensayos clínicos tienen que contar con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) y las autoridades sanitarias.
- Cada participante voluntario antes de su participación en el ensayo clínico tendrá que dar su consentimiento informado, otorgado de forma libre.
- La confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los participantes del ensayo clínico tiene que estar garantizada.

Los medicamentos en investigación deberán fabricarse, manejarse y almacenarse de acuerdo con las GMP y se deberán utilizar de acuerdo con el protocolo aprobado.

2.3 BPM o NCF: Normas de correcta fabricación (GMP, *good manufacturing practices*)

Estas normas cubren todos los aspectos de las operaciones farmacéuticas: desde los proveedores, el personal, la higiene,

la formación, las demandas del mercado, las validaciones y los análisis, hasta la producción y distribución, asegurando la calidad de los productos.

Las BPM incluyen requisitos para:

- Infraestructura.
- Equipos.
- Materias primas.
- Envases.
- Etiquetas.
- Productos de limpieza y desinfección.
- Bodegas de almacenamiento.

Asimismo, hay que tener en cuenta las normativas de referencia, los requerimientos que se aplican en la industria farmacéutica procedentes de normativas internacionales, políticas y guías emitidas por:

- Las autoridades sanitarias nacionales e internacionales: EMA y FDA.
- Organizaciones internacionales de calidad: ICH.

2.4 ICH Q7 NCF/GMP: Normas de correcta fabricación de principios activos

El alcance de esta normativa afecta a la fabricación de API (*active pharmaceutical ingredient*) obtenidos por síntesis química, o procedentes de fuentes animales, vegetales, extractos vegetales o los obtenidos por biotecnología y fermentación de cultivos celulares o fermentación clásica.

Para un API, además de cumplirse con las especificaciones de calidad de la farmacopea, debe conocerse su proceso de fabricación, comprobar el perfil de impurezas y, sobre todo, confirmar que se ha fabricado siguiendo un sistema de calidad que considere las GMP/NCF tras la realización de una auditoria hecha al proveedor.

Los fabricantes de API tienen que reunir toda esta información técnica en un documento conocido como DMF (*drug master file*). Esta documentación se presenta a la Farmacopea Europea, para que expida una certificación de conveniencia (COS/CEP, *certificate of suitability/certificate of European Pharmacopeia*).

3. Agencias reguladoras

En todos los países desarrollados existen tanto los requisitos para la autorización de los medicamentos como las correspondientes agencias reguladoras. En España, por ejemplo, la primera normativa de registro se publicó en 1924 (figura 3).

Figura 3
Recorte del Real Decreto de 1924.

FEBRERO DE 1924 449

Núm. 199.—PRESIDENCIA DEL DIRECTORIO MILITAR
9 de Febrero, pub. el 13 y rectificado el 14

Real decreto aprobando el Reglamento para la elaboración y venta de las especialidades farmacéuticas

Exposición. —Señor: En el Reglamento para la elaboración y venta de las especialidades farmacéuticas, aprobado por Real decreto de 6 de Marzo de 1919, se aspiraba a unificar toda la legislación fragmentaria y parcial relacionada con aquéllas, y a formar un cuerpo de doctrina que abarcase el conjunto de reglas a que debe obedecer la preparación y explotación de tan interesantes recursos terapéuticos.

3.1 Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

La EMA inició su actividad en 1995 en Londres y tiene como objetivo realizar una evaluación eficaz y transparente de los nuevos medicamentos biotecnológicos y de aquellos de interés terapéutico.

La Unión Europea desde 1965 ha ido coordinando y armonizando las normativas y los requisitos de los diferentes

países de la Unión Europea. Actualmente el sistema europeo de regulación de los medicamentos está basado en una red formada por unas 50 autoridades reguladoras de los 31 países del Espacio Económico Europeo (EEE), la Comisión Europea y la EMA. Con el fin de garantizar su seguridad, eficacia y disponibilidad, todos los medicamentos deben ser autorizados por la EMA antes de que se puedan comercializar en la Unión Europea. Dicha agencia no solo se ocupa de los fármacos de uso humano, sino también de los de uso veterinario.

La EMA está constituida por su Consejo de Administración, compuesto por 36 miembros de todos los países comunitarios y 7 comités científicos, así como con varios grupos de trabajo en los que participan miles de expertos de todas las disciplinas y de toda Europa.

3.2 Agencia Española del Medicamento (AEMPS)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), llamada anteriormente AGEMED, es una agencia estatal del Gobierno español creada en 1997. Hasta 2011 era un organismo autónomo y a partir de entonces pasó a ser una agencia estatal adscrita al Ministerio de Sanidad. Las funciones de la AEMPS son:

- Conceder la autorización de comercialización de los medicamentos de uso humano, su revisión y adecuaciones a los ya comercializados.
- Participar en la planificación y evaluación de los medicamentos de uso humano que autorice la EMA.
- Evaluar y autorizar los ensayos clínicos.
- Autorizar los laboratorios farmacéuticos de medicamentos de uso humano.
- Desarrollar el sistema español de farmacovigilancia.
- Controlar los medicamentos de competencia estatal.
- Gestionar la Real Farmacopea Española.
- Controlar las competencias relativas a estupefacientes y psicotrópicos.

- Actividades de evaluación, registro, autorización, inspección, vigilancia y control de medicamentos de uso humano y veterinario y productos sanitarios, cosméticos y de higiene personal.
- Evaluación de conformidad de productos sanitarios como organismo notificado.

3.3 Food and Drug Administration (FDA)

La Administración de Medicamentos y Alimentos es la agencia reguladora de Estados Unidos y, al igual que las agencias europeas, es responsable de proteger la salud pública mediante la regulación de los medicamentos de uso humano y veterinario, así como vacunas y otros productos biológicos.

3.4 Procedimiento de autorización

Actualmente existen hasta ocho tipos de solicitudes de autorización de medicamentos en la Unión Europea fundamentadas en la Directiva 2001/83/CE e incorporadas a la legislación española en el Real Decreto 1345/2007. Cada solicitud va dirigida a un nicho de medicamentos (completo, genérico, nuevas combinaciones…) y tiene sus propias exigencias con respecto a la documentación que hay que aportar.

El procedimiento tanto para los medicamentos reposicionados como reformulados se denomina *híbrido*. En Estados Unidos también se emplea un procedimiento parecido (Phelps, 2012). Se usa para aquellos medicamentos que no se ajustan a los requisitos de medicamentos genéricos; es decir, que cuando se compara con el medicamento de referencia, las indicaciones terapéuticas, la dosificación, la forma farmacéutica o la vía de administración son diferentes. La solicitud debe aportar tanto evidencias del medicamento de referencia (toxicidad, por ejemplo) como nuevos resultados preclínicos y clínicos (eficacia, si estamos hablando de una nueva indicación terapéutica).

3.5 Procedimiento de registro

El sistema europeo ofrece diferentes vías para para la autorización de los medicamentos.

- El *procedimiento centralizado* permite a las empresas farmacéuticas presentar una única solicitud de autorización a la EMA para comercializar su medicamento en toda la Unión Europea basándose en una única evaluación europea. Aun así, este procedimiento es minoritario y la mayoría de los medicamentos en la UE son autorizados por las autoridades nacionales competentes (ANC) de los Estados miembros.
- El *procedimiento descentralizado* permite a las empresas farmacéuticas solicitar la autorización simultáneamente en más de un Estado miembro de la UE si todavía no ha sido autorizado ningún otro de la Unión.
- El *procedimiento de reconocimiento mutuo*, por el cual las empresas que tienen un medicamento autorizado en uno de los Estados miembros de la UE pueden solicitar que se reconozca esta autorización en otros países de la Unión. Este proceso permite a cada Estado miembro basarse en las evaluaciones científicas de los demás.

CAPÍTULO 4

Estrategias para el reposicionamiento y reformulación

Las aproximaciones para identificar un posible fármaco de reposicionamiento, basadas en el conocimiento de los médicos o de los investigadores, pueden ser tanto experimentales como computacionales. En este capítulo describiremos brevemente cada una de las estrategias que pueden usarse para este fin.

1. Aproximaciones experimentales: Cribado fenotípico y enzimático. Ensayos de unión para la identificación de interacciones relevantes con las dianas farmacológicas

1.1 Cribado fenotípico y enzimático

Las aproximaciones experimentales utilizadas para el reposicionamiento de fármacos se basan en ensayos masivos de quimiotecas de fármacos. Hay dos aproximaciones en función del conocimiento que se tenga de la diana o dianas terapéuticas que estén involucradas en la nueva patología. Así, cuando no se sabe qué mecanismos o dianas están implicados, se utiliza un cribado fenotípico, mientras que el cribado enzimático es un ensayo dirigido a una diana terapéutica determinada.

El cribado fenotípico es un método ciego que se utiliza principalmente cuando no se dispone de información biológica, es decir, no se conoce ninguna posible diana terapéutica implicada en la enfermedad o no se tiene ninguna hipótesis sobre esta. El cribado fenotípico puede ser *in vitro* o *in vivo*, y requiere de un modelo basado en células, tejido u organismo completo que reproduzca algún aspecto de la enfermedad, de forma que al estudiar las quimiotecas (bibliotecas de compuestos), se identifican aquellos que producen los efectos biológicos deseables, sin tener conocimiento previo de su actividad o modo de acción.

Así, los fármacos se prueban en modelos celulares o animales de enfermedad para identificar compuestos que provocan un cambio en el fenotipo. Por ejemplo, se pueden medir los niveles de diversas proteínas o los efectos sobre características como la proliferación celular. Este método nos ayuda a dilucidar los mecanismos de acción de los fármacos. La ventaja de los métodos ciegos, como el cribado fenotípico, es que tienen una gran flexibilidad para su aplicación a una gran cantidad de medicamentos o enfermedades. Un claro ejemplo de esto es que ha sido uno de los métodos más utilizados durante los años 1999-2008 para identificar 28 de los 75 fármacos aprobados por la FDA (Zheng, Thorne y McKew, 2013).

Durante estos meses de pandemia, el cribado enzimático ha sido ampliamente utilizado para identificar inhibidores de las dianas terapéuticas que están involucradas en la infección provocada por el SARS-CoV-2, como el receptor TMPRSS2 (Shrimp *et al.*, 2020) o el complejo $RBD_{SARS\text{-}CoV\text{-}2}$/hACE2 (Hanson *et al.*, 2020).

Las plataformas robotizadas de cribado fenotípico y los sistemas de cribado de alto rendimiento (HTS, *high throughput screening*) se utilizan para cribar de forma rápida grandes quimiotecas de fármacos, ayudando a la identificación de nuevas indicaciones para fármacos conocidos y, por tanto, ahorrando tiempo y recursos en el proceso de desarrollo de fármacos.

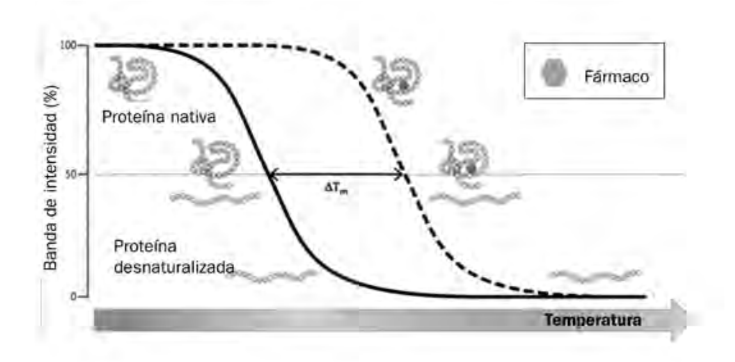
En los últimos años, se ha utilizado una combinación de la técnica de edición genética CRISPR/Cas-9 con estudios preclínicos en animales, para modelar enfermedades humanas y poder llevar a cabo cribados fenotípicos *in vivo* de fármacos específicos.

1.2 Ensayos de unión para la identificación de interacciones relevantes con las dianas farmacológicas

Técnicas como la proteómica y la espectrometría de masas permiten no solo el reposicionamiento de fármacos, sino la identificación de las correspondientes dianas terapéuticas. Una técnica que se ha utilizado durante los últimos años es la conocida como CETSA, análisis térmico celular del movimiento, que permite medir la unión entre el fármaco y la diana terapéutica (Martínez-Molina *et al.*, 2013). Cuando una proteína se somete a altas temperaturas, pierde rápidamente su estructura tridimensional, pero este proceso se puede evitar si se une a un fármaco específico (figura 4).

Figura 4

Termoestabilidad de las proteínas. La unión de las proteínas a su ligando estabiliza su estructura tridimensional, protegiéndolas contra la desnaturalización térmica.



Fuente: Adaptada de https://www.savalnet.cl/cienciaymedicina/progresosmedicos/monitoreando-medicamentos.html

CETSA permite trabajar con mezclas complejas de proteínas, por ejemplo, células y tejidos, de forma que no es necesario conocer ni purificar la diana y ayuda a identificar el objetivo terapéutico de los fármacos reposicionados.

El grupo de investigación de Martínez-Molina demostró que CETSA se puede aplicar para determinar las interacciones fármaco-proteína *in vivo*. Para ello utilizó una quimioteca de medicamentos sobre células humanas cultivadas, comprobando que la termoestabilidad de cada proteína aumentaba cuando se unía con su fármaco en función de la concentración de dicho ligando, en un mecanismo que se conoce como dosis-dependiente CETSA, además, es útil para la identificación, por ejemplo, de efectos no deseados de medicamentos, ya que se puede estudiar la interacción con otras proteínas.

2. Aproximaciones computacionales

El uso de técnicas computacionales (aproximación *in silico*) favorece procesos de reposicionamiento más rápidos y menos costosos a través de diferentes enfoques, como el acoplamiento molecular (*docking*), el análisis de red, la minería de datos, el análisis de similitud y las firmas transcripcionales, entre otras herramientas. Los diferentes métodos se pueden clasificar de la siguiente manera:

- Basados en la estructura.
- Basados en análisis de "firmas" o "huellas".
- Basados en redes de interacción (inferencia).
- Basados en reglas de aprendizaje (inteligencia artificial).

Antes de comenzar a describir brevemente cada estrategia, merece la pena mencionar la importancia del tipo de datos que se ha recopilado para la realización del estudio computacional.

De forma general, la información se puede clasificar en tres grandes grupos:

- Clase 1. Información sobre las propiedades intrínsecas de los fármacos y las proteínas (funcionalidades, estructuras, etc.), así como las secuencias genómicas.
- Clase 2. Información sobre las interacciones entre los diferentes actores involucrados: proteína-proteína, interacciones fármaco-fármaco, efectos adversos, relaciones fármacos-enfermedad.
- Clase 3. Información integrada en el código utilizado para etiquetar fármacos, genes, enfermedades.

El tipo de datos y su calidad son conceptos claves en el proceso de reposicionamiento de fármacos utilizando técnicas computacionales para obtener resultados robustos y fiables. Muchos métodos actuales combinan diferentes tipos de datos con el fin de mejorar su capacidad predictiva.

2.1 Métodos basados en la estructura

Estos métodos se basan en la interacción fármaco-proteína. El punto de partida de cualquier proceso de identificación de fármacos de reposicionamiento utilizando esta aproximación es la recopilación de la información estructural existente de la diana terapéutica (macromolécula) y de los fármacos conocidos (ligandos) que interaccionen con dicha diana. Con estos métodos se pueden identificar tanto nuevas dianas terapéuticas para enfermedades conocidas como la participación de dianas conocidas en nuevas enfermedades.

Uno de los métodos más utilizados es la técnica de acoplamiento molecular o *docking* con el fin de estudiar las interacciones fármaco-diana y poder predecir la afinidad de ese ligando por dicha macromolécula mediante ecuaciones matemáticas. Las grandes quimiotecas pueden ser evaluadas frente a una o varias dianas en un tiempo relativamente corto (*screening* virtual), identificando aquellos fármacos más prometedores virtualmente.

Otro método que se utiliza es el *screening* virtual inverso, donde un fármaco o un conjunto de fármacos se enfrentan a

un conjunto de diferentes dianas terapéuticas para identificar nuevas interacciones y, por tanto, nuevas dianas terapéuticas. El *docking* es una herramienta útil de identificación de los mecanismos celulares de los fármacos al detectar la diana terapéutica sobre la que están funcionando.

Hay varias aproximaciones para realizar los estudios de acoplamientos moleculares: rígida (tanto la proteína como el ligando se consideran rígidos), semiflexible (el ligando se considera flexible y la proteína rígida) e inducida (la unión del ligando y la proteína se debe a una influencia directa y flexibilidad entre sí). Actualmente la aproximación que más se utiliza es esta última, considerar ambos actores flexibles.

2.2 Métodos basados en análisis de firmas o huellas

La *firma* o *huella* es una característica única de un fármaco que se puede comparar tanto con otros fármacos como con enfermedades, así como con fenotipos clínicos. La firma de un fármaco se puede obtener mediante tres vías: 1) firmas de expresión génica (transcriptoma, proteómica o metabólica); 2) estructura química; 3) efectos secundarios.

La comparación de las *firmas de expresión génica* permite establecer relaciones o conexiones de efectos moleculares tanto entre diferentes fármacos como con enfermedades. Si hay una correlación negativa entre la firma del fármaco y la firma de la enfermedad, significa que los genes sobreexpresados en una también lo están en la otra. ¿Y qué quiere decir esto? Que el fármaco está causando una firma opuesta a la original en la enfermedad.

Una base de datos muy útil para este análisis es Connectivity Map (CMAP)[7], que contiene miles de firmas de expresión génica de fármacos obtenidas al tratar líneas celulares y tejidos humanos con los compuestos.

7. https://clue.io/cmap

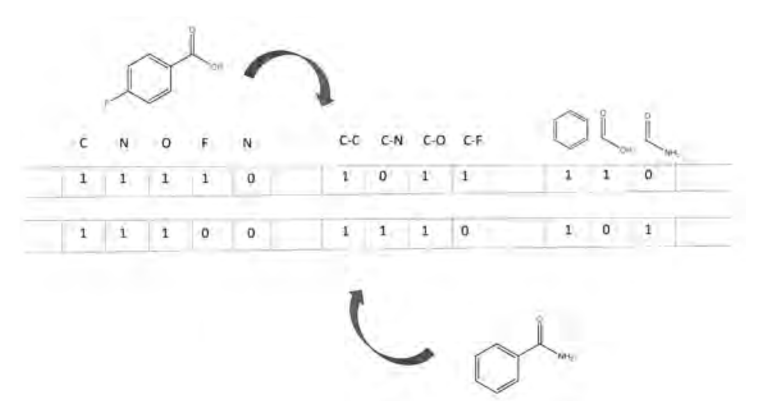
El *estudio de la comparación del genoma completo* de individuos sanos y enfermos (*genome wide association study*, GWAS) es una estrategia también utilizada en el reposicionamiento de fármacos. Estos estudios conllevan el análisis del genoma tanto de personas sanas como enfermas, con el fin de identificar marcadores genéticos que se pueden utilizar para predecir la presencia de una enfermedad. Una vez que dichos marcadores genéticos son identificados, se pueden utilizar para entender cómo los genes están involucrados o contribuyen a la enfermedad y, por tanto, nos ayudan a desarrollar mejores estrategias tanto para prevenir la enfermedad como para obtener tratamientos más eficaces. Esta estrategia es muy útil en el reposicionamiento de fármacos. Al analizar estas asociaciones de genes, se identifican aquellos que están relacionados con las enfermedades y que expresan una determinada proteína y, por tanto, se pueden probar aquellos fármacos que tienen el mismo mecanismo de acción.

El análisis de *similaridad estructural* de dos fármacos permite identificar el mecanismo de acción que comparten ambas estructuras. Esta aproximación es útil tanto para ayudar a encontrar nuevas dianas terapéuticas como para identificar posibles interacciones secundarias (*off-target*) con otras proteínas.

El cálculo de la similaridad entre dos estructuras no es una tarea fácil, dependiendo del tipo de moléculas y si se consideran solo aspectos físicos o algo más. Un símil donde esto se ve claramente es el propuesto por Prieto Martínez y Medina Franco (2018): una mandarina y una naranja son muy parecidas tanto en el color como en la forma, tamaño, etc., sin embargo, una manzana y una naranja nadie diría a primera vista que son similares; en cambio, es posible encontrar semejanzas si consideramos otras características, como la concentración de azúcar o vitamina C. Pues algo parecido pasa con las estructuras.

Figura 5

Comparación por similaridad de dos moléculas basada en topología.



Una manera de codificar de forma única e inequívoca una estructura es a través de las *huellas digitales moleculares* (*molecular fingerprints*). Hay dos tipos, las huellas basadas en la presencia (1) o ausencia (0) de fragmentos y las basadas en la topología, donde se emplea la conectividad entre los átomos de las moléculas (figura 5). En las primeras se compara el número de fragmentos que comparten ambas estructuras, mientras que en las segundas se comparan los átomos y las uniones entre las moléculas.

La similaridad entre las moléculas se puede calcular, como hemos visto, desde un punto de vista estructural, pero también desde un punto de vista farmacológico. Así, por ejemplo, se puede calcular también la similaridad entre dos moléculas respecto al número de efectos secundarios que comparten.

2.3 Métodos basados en redes de interacción (inferencia)

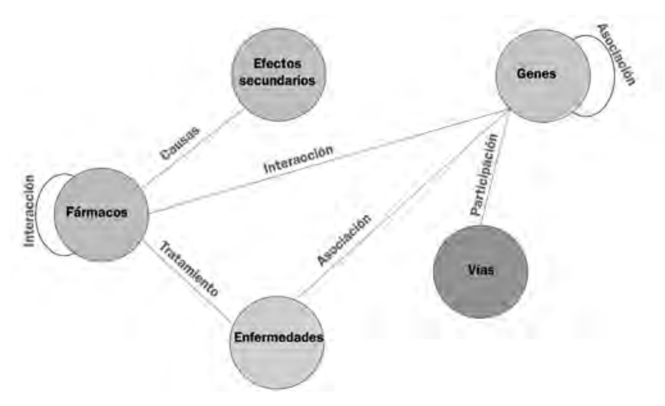
Los mapas o redes de interacción son gráficos formados por nodos y conexiones que constituyen una compleja red, donde los nodos pueden ser un gen, una proteína, un fármaco o

una enfermedad, y la conexión es la relación que existe entre ellas y su magnitud. Estos mapas o redes van creciendo en complejidad en cada capa de interacción; interacciones en expresión genética fármaco-fármaco, enfermedad-fármaco o incluso capas con otro tipo de información como toxicidad o efectos secundarios (figura 6). Posteriormente, las diferentes capas son conectadas para identificar nuevas conexiones entre los niveles no conectados.

Esta aproximación tiene la ventaja de integrar múltiples niveles de información que pueden ayudar a obtener resultados más robustos y cercanos a la realidad, ya que el análisis que se está llevando a cabo es multifactorial.

FIGURA 6

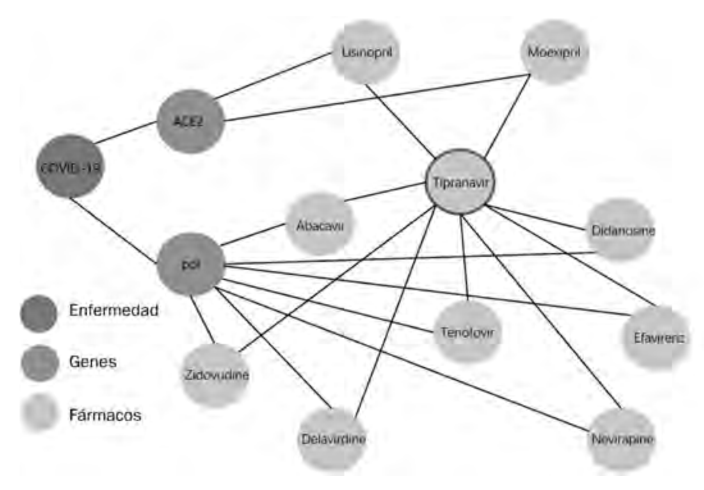
Ejemplo general de una red de interacciones.



FUENTE: ADAPTADA DE CHE, 2021.

Un ejemplo sencillo se puede ver en la figura 7, donde se ha construido una red de interacciones entre la COVID-19, genes y fármacos con el fin de identificar el tratamiento más eficaz. En esta red hay dos tipos de conexión; los fármacos que actúan sobre la COVID-19, interaccionando con los correspondientes genes y las interacciones (similitud) entre los fármacos. Analizando la red, se puede inferir que, aunque el tipranavir no está unido a ningún gen, es más probable que tenga una relación terapéutica con la COVID-19 que otros fármacos.

Figura 7
Red de interacciones de la COVID-19, genes y fármacos.



Fuente: Adaptada de Che, 2021

2.4 Métodos basados en reglas de aprendizaje (inteligencia artificial)

Las herramientas de inteligencia artificial, como el *machine learning* (ML) y *deep learning* (DL), proporcionan una poderosa metodología para identificar asociaciones o relaciones entre fármacos, dianas y enfermedades.

Los algoritmos basados en *machine learning* se apoyan en la construcción de un conjunto de reglas de clasificación que necesitan conocimientos y relaciones previamente establecidas para que estos algoritmos “aprendan” y posteriormente puedan identificar nuevas asociaciones. Con los algoritmos basados en *deep learning* se modelan conjuntos de alto nivel y complejidad de datos. Estos métodos son especialmente atractivos y buenos para la integración de diferentes datos tanto moleculares y biofísicos como proteómicos, terapéuticos y clínicos.

Un ejemplo muy interesante lo podemos encontrar publicado en la revista *Molecular Pharmaceutics* (Aliper *et al.*, 2016).

Utilizan redes profundas (*deep learning*) para clasificar varios fármacos diferentes en categorías terapéuticas, empleando los perfiles transcripcionales de cada fármaco. Usan el perfil de perturbación que cada fármaco genera en diferentes líneas celulares humanas. Estas firmas o perfiles se encuentran recogidas en la base de datos del Proyecto LINCS[8], que cataloga cómo las células humanas responden globalmente a las perturbaciones químicas, genéticas y de enfermedades.

Durante esta pandemia ha surgido una oportunidad para combinar las diferentes herramientas de la inteligencia artificial junto con todo el conocimiento que se tiene tanto científico como médico para emplearlo en el reposicionamiento de fármacos (Zhou *et al.*, 2020).

8. https://lincsproject.org/

CAPÍTULO 5

Protección de los resultados de investigación

La protección de los resultados de una investigación farmacéutica permite a las empresas recuperar al menos parte de las elevadas inversiones realizadas para poder sacar un medicamento al mercado. El procedimiento transcurre mediante la solicitud de una patente, que proporciona al inventor el conjunto de derechos sobre el nuevo producto para poder explotarlo comercialmente con exclusividad durante un periodo limitado de tiempo.

Estas patentes se enmarcan dentro de los regímenes de propiedad intelectual. Dependiendo del país o del fármaco patentado, puede variar la duración de las mismas, pero en general se trata de un periodo de 20 años, que empieza a contar desde mucho antes de que comiencen los ensayos clínicos para evaluar su seguridad y eficacia, de manera que el periodo efectivo de la patente, una vez que el medicamento es aprobado, suele estar en torno a los diez años.

Una vez que la patente ha expirado, se pierde el monopolio sobre ese medicamento y este puede ser fabricado y vendido por otras empresas. Esto es lo que se conoce como *medicamento genérico* que, en cualquier caso, debe ser idéntico al medicamento original en términos de dosificación y vía de administración, eficacia, seguridad, etc. Cabe destacar que pueden fabricarse medicamentos genéricos no solo cuando

expiran las patentes, sino también cuando estas se demuestran inválidas o inaplicables, o en países donde ese medicamento en concreto no tiene protección de patente, entre otras circunstancias.

En el caso del reposicionamiento, como es de esperar, no todos los intentos resultan exitosos y muchos de estos fármacos seleccionados fracasan, sobre todo en la etapa de ensayos de fase III, al igual que sucede con el desarrollo de medicamentos completamente nuevos. En estos casos, no suele ser por toxicidad, sino por otras razones diferentes, como una falta de eficacia, como por ejemplo la ceftriaxona, estudiada para la esclerosis lateral amiotrófica, o el topiramato, que había resultado efectivo en un modelo de ratón de la enfermedad inflamatoria intestinal pero falló en los primeros ensayos clínicos realizados (Pushpakom *et al.*, 2019).

De esta manera, aun partiendo de un medicamento conocido, la inversión en reposicionamiento mantiene un riesgo elevado. El fármaco puede fallar en los ensayos clínicos, ya que, aunque se conozca el perfil de seguridad del mismo para una indicación determinada, puede no superar la relación riesgo-beneficio para la nueva. También puede variar la dosis terapéutica apropiada entre las dos indicaciones, por lo que se harían necesarios ensayos adicionales antes de pasar a los ensayos clínicos. Además, si los estándares y procedimientos de las agencias reguladoras cambian, podrían no ser válidos los datos previos obtenidos para ese fármaco en su indicación inicial y hacerse necesarios nuevos experimentos, incrementándose los costes de desarrollo.

Hay países en los que los sistemas legales y regulatorios proporcionan regímenes de exclusividad para incentivar inversiones en la investigación y desarrollo de nuevos usos para fármacos ya existentes. El problema es que no siempre se ajustan a las necesidades y no proporcionan un marco en que los desarrolladores de fármacos puedan recuperar su inversión, sobre todo cuando se trata de medicamentos para los que ya existen versiones genéricas (Breckenridge y Jacob, 2019), siendo estos medicamentos para los que ya

han expirado las patentes los más usados en el reposicionamiento.

Así, hay una serie de aspectos que son específicos del reposicionamiento de fármacos, como pueden ser las patentes, o las consideraciones regulatorias, e incluso obstáculos organizativos que pueden hacer que las empresas farmacéuticas no vean rentable la inversión (Pushpakom *et al.*, 2019). En este capítulo, analizaremos brevemente estos factores.

Los dos mecanismos de protección de la propiedad intelectual en el caso de los medicamentos son las patentes, como ya hemos descrito, y los derechos de exclusividad. Las patentes brindan protección contra la entrada de medicamentos genéricos al mercado, mientras que los periodos de exclusividad evitan que se utilicen datos clínicos generados para el fármaco original en aplicaciones reglamentarias para versiones genéricas. En el caso de medicamentos reposicionados, la importancia de estos dos tipos de protección de la propiedad intelectual puede diferir, particularmente si ya se comercializan versiones genéricas del medicamento para la indicación original.

1. Patentes: de uso, de dosificación, de combinación, etc.

Con respecto al reposicionamiento de fármacos hay una serie de barreras en relación con la legislación de propiedad intelectual, debido a que surgen complicaciones a la hora de patentar una nueva indicación de reutilización y poder hacer cumplir los derechos de patente, lo que se convierte en un obstáculo crítico para incentivar el reposicionamiento.

Las patentes de un producto farmacéutico llevan asociado un componente de novedad, originalidad e invención que en muchos de los usos potenciales de reposicionamiento de medicamentos no se cumplen, al estar reseñados ya en la literatura científica o usarse en la práctica clínica, aunque todavía no se haya demostrado que funcionen mediante ensayos

clínicos (uso *off-label*). Ese conocimiento científico previo ya difundido puede limitar las posibilidades de obtener una protección por patente a menos que puedan aportarse pruebas que marquen algún aspecto diferenciador. Así, el titular de la patente está obligado a presentar datos novedosos que demuestren que el fármaco funciona para la nueva indicación.

En el caso de medicamentos genéricos, para los que ya no hay patente vigente, se podría obtener una nueva de reposicionamiento cumpliendo las condiciones anteriores, aunque puede darse un problema si la nueva indicación del medicamento hace uso de las mismas formulaciones y formas de dosificación del fármaco genérico, de manera que difícilmente se podrán alegar incumplimientos de la nueva patente, viéndose reducida su potencial rentabilidad. Sin embargo, esto se evita si se reformula o modifica el régimen de dosificación.

Otras maneras de maximizar las posibilidades de patentabilidad se centran en el desarrollo de nuevas formulaciones o formas de dosificación, diseño de derivados del fármaco con un efecto terapéutico similar o mediante la obtención de la aprobación de comercialización exclusiva en nuevas regiones geográficas.

2. Derechos de exclusividad

El desarrollo de fármacos de reposicionamiento depende en gran medida de las vías reguladoras establecidas por los diferentes países, así como de los posibles beneficios de exclusividad establecidos para desarrollar medicamentos reutilizados.

La exclusividad de mercado para los medicamentos reposicionados es una de sus principales desventajas. Es por ello por lo que se han establecido regulaciones específicas en diferentes países para dar incentivos financieros a los fabricantes de genéricos para estudiar posibles reutilizaciones de fármacos y proporcionar un marco legislativo para el reposicionamiento.

En la Unión Europea, la Directiva 2001/83/EC —en concreto los artículos 6, 8(3), 10(3) y 10(5)— proporciona el marco legal para el reposicionamiento de fármacos. El periodo de protección de exclusividad de datos, durante el cual ninguna empresa de genéricos puede hacer uso de los datos del inventor, es de ocho años a partir de la concesión de la autorización de comercialización, más dos años de exclusividad de mercado durante el cual la empresa de genéricos puede utilizar los datos para respaldar su solicitud, pero no puede comercializar todavía un producto basado en estos datos. Si el inventor original desarrolla una indicación adicional en el periodo de ocho años de exclusividad, tendrá derecho a un año adicional de exclusividad siempre que la nueva indicación aporte un beneficio significativo en comparación con las terapias existentes.

En el caso de los medicamentos destinados a la curación de enfermedades raras, que se regulan por el Reglamento (CE) 141/2000, se dispone de una exclusividad especial. Un medicamento huérfano autorizado tiene protección por un periodo de 10 años, tiempo en el que no se aceptarán otras solicitudes de autorización de comercialización o se aceptarán solicitudes de prórroga de autorización preexistentes, para la misma indicación terapéutica, tanto de medicamentos genéricos como de aquellos similares en estructura y mecanismo de acción. La designación de medicamento huérfano y su regulación se describe más detalladamente en el capítulo 6.

En Estados Unidos, el periodo inicial de exclusividad para un nuevo producto farmacéutico es de cinco años, pero se conceden tres años adicionales disponibles para medicamentos que contienen un ingrediente activo previamente aprobado si la solicitud presenta informes de nuevas investigaciones (por ejemplo, para un nuevo uso). Para los medicamentos sin versión genérica, estas extensiones de los periodos de exclusividad de datos proporcionan incentivos para perseguir la reutilización. Sin embargo, para medicamentos para los que ya se encuentran disponibles versiones genéricas no se aborda el problema de distribución (Breckenridge y Jacob,

2019). Además, se proporcionan seis meses adicionales de vida para la patente de un medicamento comercializado que se reutiliza para una enfermedad rara (extensión de exclusividad de productos huérfanos).

3. Mecanismos para incentivar el reposicionamiento de fármacos

En este contexto, parece clave la necesidad de incentivar el reposicionamiento de fármacos y buscar mecanismos que permitan garantizar una recuperación de la inversión en medicamentos reposicionados.

Medidas como la inclusión de mejores periodos de exclusividad de datos para las indicaciones de reposicionamiento, acuerdos de regalías con empresas de genéricos u otros cambios legislativos podrían fomentar la inversión de la industria farmacéutica en estas estrategias.

Breckenridge y Jacob (2019) proponen una serie de posibles soluciones. De cara a diferenciar entre los usos patentados (nueva indicación del fármaco reposicionado) y no patentados (medicamentos genéricos) y corregir los problemas de distribución, podría incluirse en las recetas toda la información relativa al medicamento para que el farmacéutico sepa si debe dispensar el de marca, autorizado para la nueva indicación, o el genérico. Además, los sistemas podrían adaptarse para asegurar que el reembolso se realice a diferentes niveles dependiendo de la indicación para la cual se dispensa el medicamento en particular. Estas dos aproximaciones permitirían diferenciar de manera efectiva entre usos patentados y no patentados.

Adicionalmente, se puede incentivar a las empresas y fomentar la búsqueda de nuevos usos médicos para medicamentos conocidos, prorrogando los periodos de exclusividad de comercialización para los datos clínicos relacionados con el uso posterior, de manera que se le compense por la inversión, independientemente de si el conocimiento del uso médico ya estaba disponible.

Por el contrario, podrían eliminarse los incentivos relacionados con la exclusividad otorgando recompensas en efectivo por crear datos para una nueva indicación terapéutica de un medicamento conocido, aunque esto no ha funcionado bien en el pasado. En Estados Unidos, por ejemplo, se ha establecido una estrategia para incentivar el desarrollo de medicamentos para enfermedades pediátricas raras. Se concede un vale negociable que otorga prioridad a la revisión de otro fármaco de elección del propietario. No tienen un valor definido, aunque han sido negociados por aproximadamente 100 millones de dólares, lo que podría ser un incentivo suficiente en algunos casos.

Adicionalmente, las empresas farmacéuticas establecen acuerdos de colaboración con compañías biotecnológicas o instituciones académicas para potenciar las estrategias de reposicionamiento. Por ejemplo, AstraZeneca ha establecido una Plataforma Abierta de Innovación[9] para promover colaboraciones externas y sinergias en esta área. También destacan el Centro de Excelencia para el Descubrimiento de Fármacos de GlaxoSmithKline[10], el Centro para la Innovación Terapéutica de Pfizer y la iniciativa de Bayer "Grant4Indications"[11].

Pushpakom y colaboradores (2019) señalan los obstáculos a los que puede enfrentarse la industria farmacéutica en relación con la posibilidad de que las nuevas indicaciones de los medicamentos estudiados estén fuera de su área de investigación y por tanto carezcan de los recursos y financiación necesarios para desarrollar el proyecto. En estas situaciones, se pueden externalizar los recursos a través de la contratación de otras entidades, soporte regulatorio y farmacovigilancia, así como vías alternativas de financiación.

Para finalizar, no son solo necesarios incentivos económicos o de protección legal, sino que es también fundamental mejorar el acceso a los datos mediante el establecimiento de

9. http://openinnovation.astrazeneca.com/
10. http://www.outsourcing-pharma.com/Preclinical-Research/GSK-opens-Centre -of-Excellence
11. https://innovate.bayer.com/offerings-grid

plataformas integrativas que permitan su análisis haciendo uso del *big data* para identificar nuevas oportunidades de reposicionamiento. También debe facilitarse el acceso a los compuestos en ensayo preclínico o clínico, idealmente en grandes quimiotecas, simplificando la obtención de los acuerdos de transferencia de material, así como a los datos experimentales que resulten de los ensayos clínicos.

CAPÍTULO 6

Investigación farmacológica en el contexto de las enfermedades raras

Alrededor de las enfermedades denominadas *raras*, más de 7.000 patologías definidas como de baja prevalencia en la población (7% aproximadamente de la población mundial), confluyen una serie de circunstancias que las hacen especialmente susceptibles de intervenciones de reposicionamiento y reformulación de medicamentos ya existentes.

Son enfermedades que tienen mayoritariamente un origen genético y causan una sintomatología multisistémica, afectando a numerosos órganos y funciones, que merman la calidad de vida de los pacientes y sus familias desde el nacimiento y durante toda su vida.

Su baja prevalencia (en la Unión Europea se consideran como tal si afectan a 5 casos por cada 10.000 pacientes) incide en un menor conocimiento científico, porque no abundan los grupos que investigan en enfermedades raras, y también es reducida su financiación. Son habitualmente las asociaciones de pacientes las que actúan como motor y combustible para poder financiar estas líneas de investigación.

Para la industria farmacéutica carecen del interés derivado de un potencial mercado, por su menor incidencia en comparación con otras enfermedades como las cardiovasculares, neurológicas u oncológicas, aunque muchas de las enfermedades raras pueden tener sintomatologías similares.

Además, el bajo número de pacientes dificulta la realización de ensayos clínicos homogéneos tal y como se contempla en las normas reguladoras para la aprobación y autorización de las terapias. Cobraría gran importancia incidir en una modificación o adaptación de las normas para los fármacos relacionados con estas enfermedades.

Por todo lo anterior, el reposicionamiento de medicamentos es la gran esperanza actual para la terapia en muchas de ellas, porque permite disponer de tratamientos con un perfil de seguridad y eficacia conocidas que se traduce en una aprobación o autorización de su uso en menor tiempo y con menos costes.

Desde el punto de vista científico, y como anteriormente se ha citado, la ausencia de un conocimiento fisiopatológico para muchas de estas enfermedades ha encontrado en las técnicas computacionales para el reposicionamiento un método relativamente rápido para identificar y testar hipótesis predictivas que pueden ser transferidas a la clínica más rápidamente. Algunas veces, esta es la única vía para el desarrollo de terapias para enfermedades raras. De forma paralela, el desarrollo actual de la secuenciación genómica a gran escala permite aumentar la probabilidad de encontrar una variación o mutación genética que se pueda correlacionar con una enfermedad rara abriendo las posibilidades de encontrar fármacos ya aprobados y reposicionarlos (Pushpakom *et al.*, 2019).

1. Medicamentos huérfanos

Se designa como medicamento huérfano a los fármacos o productos terapéuticos que sirven para diagnosticar, prevenir o tratar enfermedades de gravedad (hasta amenazar la vida) y que son raras. Además, como requisito imprescindible para su designación, se debe comprobar que no existe en la Unión Europea ningún método satisfactorio de diagnóstico, prevención o tratamiento autorizado para la enfermedad y, en caso de existir, debe demostrar que proporciona un beneficio significativo en comparación con este.

Esta denominación se debe a que, por las razones anteriormente expuestas, la industria farmacéutica muestra escaso interés en el desarrollo y comercialización de productos dirigidos a muy pocos pacientes[12].

Pero como asunto importante y creciente de salud pública que es, el desarrollo de los medicamentos huérfanos se ha visto protegido bajo distintas normas dictadas por las administraciones sanitarias. En primer lugar, en Estados Unidos en 1983 y por la Unión Europea en 1999 con el Reglamento sobre Medicamentos Huérfanos (Reglamento EC n° 141/2000), adoptado por el Parlamento Europeo el 16 de diciembre de 1999 y publicado en enero de 2000[13]. El objetivo principal es proporcionar incentivos a las compañías farmacéuticas para que desarrollen y comercialicen medicamentos que sirvan para tratar enfermedades raras.

En la redacción del reglamento participó la alianza EURORDIS-Rare Diseases Europe[14], que agrupa a un millar de asociaciones de pacientes distribuidos en todo el mundo y moviliza a la comunidad de enfermedades raras (pacientes, familias, grupos de interés, etc.) para trabajar juntos con el fin de mejorar la vida de personas que viven con una enfermedad rara. Solo en Europa, se contabilizan más de 30 millones. Entre la documentación de su página web, se accede a información muy útil y pone a disposición de los pacientes la lista actualizada de designaciones y autorizaciones de comercialización de nuevos medicamentos huérfanos.

La designación como medicamento huérfano por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)[15], tiene ventajas para las empresas farmacéuticas, como, por ejemplo, recibir una autorización de comercialización durante 10 años en los que no pueden comercializarse productos similares, poder disponer de protocolos de asistencia y consejo científico

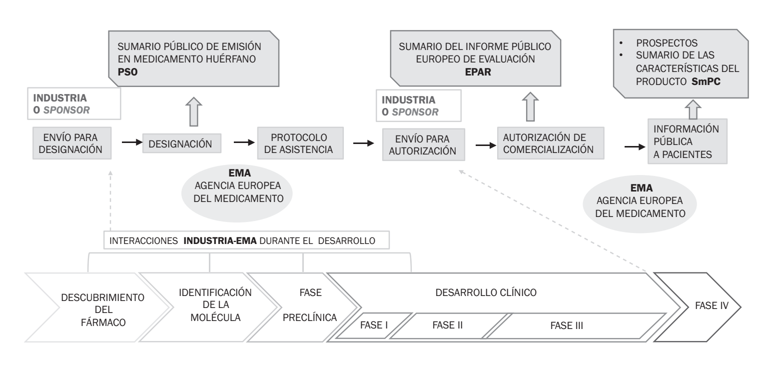
12. https://www.eurordis.org/es/medicamentos-huérfanos
13. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20090807&from=PT
14. https://www.eurordis.org/es
15. https://www.ema.europa.eu/en

gratuitos o con un coste reducido y la exención de pagos para la designación. Además, las entidades e industrias farmacéuticas que desarrollan medicamentos huérfanos tienen acceso a subvenciones específicas de la UE y de los programas de los Estados miembros.

Los pasos del procedimiento centralizado de los medicamentos huérfanos en Europa, desde la solicitud para la designación huérfana hasta la autorización de comercialización, se muestran en la figura 8.

Figura 8

Procedimiento centralizado de los medicamentos huérfanos a nivel europeo.



Fuente: Eurordis.org.

En la página web de la EMA se encuentra disponible información detallada sobre las aplicaciones de la designación europea de medicamentos huérfanos.

La lista completa de medicamentos huérfanos designados y autorizados en Europa está accesible en la página ec.europa.eu.

Otra fuente de información muy valiosa es Orphanet[16]. Nació en Francia en 1997 y apoyado por subvenciones de la Comisión Europea, constituye ahora un consorcio de 41 países, dentro de Europa y en todo el mundo. Orphanet se ha

16. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php

convertido en la fuente de información de referencia sobre enfermedades raras.

Ahora bien, un medicamento huérfano, destinado a una enfermedad rara (o huérfana) puede ser un medicamento reposicionado.

2. Investigación en España al servicio de las enfermedades raras

En España, el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)[17] se creó con el objetivo fundamental de buscar las causas y los mecanismos biológicos alterados que generan las enfermedades raras.

El CIBERER es una estructura cooperativa en red, con 62 grupos de investigación ubicados en los principales centros de investigación de toda España. Dichos grupos se estructuran en siete programas científicos, en función de sus líneas comunes de trabajo, lo que permite sumar esfuerzos, optimizar recursos y aprovechar al máximo el conocimiento generado.

CIBERER ha promovido nueve medicamentos huérfanos, de los cuales seis son de *reposicionamiento*, es decir, fármacos que ya se utilizan para otras patologías y que están siendo investigados para su uso en alguna enfermedad rara.

3. Casos españoles de éxito para reposicionamiento en enfermedades raras[18]

3.1 El etamsilato

El etamsilato, la sal etilendiamino del dobesilato (comercialmente conocida como Doxium) se emplea con fines vasculotrópicos desde mediados del siglo XX por su acción sobre los

17. https://www.ciberer.es
18. https://www.ciberer.es/busqueda.aspx?q=reposicionamiento&p=1

vasos sanguíneos. Luisa Botella, investigadora responsable en el Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB-CSIC) del estudio de la telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT por sus siglas en inglés, síndrome de Rendu-Osler-Weber)[19], explica así el comienzo del reposicionamiento del etamsilato: "La idea de utilizar el etamsilato para la disminución de sangrados en la telangiectasia hemorrágica hereditaria surgió del investigador del CIB-CSIC Guillermo Giménez Gallego, que hace 20 años descubrió el modo de actuación de esta molécula como inhibidora de la ruta del Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGF, *fibroblast growth factor*), una molécula que activa la proliferación de venas y arterias". Para adaptar este principio activo a su nuevo uso, en el laboratorio han ideado una nueva vía de aplicación del producto y han reformulado el fármaco para su uso como pulverizador nasal.

La HHT es una enfermedad genética, cuya incidencia es de una persona por cada 6.000, que se caracteriza por sangrados nasales frecuentes y recurrentes que aumentan con la edad y manchas de color rojo o púrpura en las manos, la cara y las mucosas. Afecta también a los órganos internos, provocando malformaciones en arterias y venas del pulmón, el cerebro, el hígado o la médula espinal. Aunque no es mortal, sus síntomas reducen sensiblemente la calidad de vida de los afectados, ya que, debido a la profusión de hemorragias, son frecuentes la anemia y la necesidad de transfusiones sanguíneas, sobre todo a partir de los 40 años.

3.2 El propanolol

El propanolol es un fármaco de reposicionamiento para su uso como tratamiento de la enfermedad de Von Hippel-Lindau. Al estar aprobado anteriormente para tratar otras enfermedades, se conoce su perfil de seguridad y efectos secundarios. El propanolol es un beta-bloqueante que se utiliza tanto en

19. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&&Expert=774

enfermedades cardiovasculares como neurológicas. También ha sido probado como posible tratamiento en tumores malignos. Ha sido el mismo laboratorio liderado por Luisa Botella, y en colaboración con la Alianza Española de Familias de Von Hippel-Lindau, el que ha obtenido la designación de medicamento huérfano gracias a las investigaciones preclínicas que demuestran que este fármaco impide el crecimiento tumoral y reduce la formación de nuevos vasos sanguíneos (efecto antiangiogénico). El CSIC es el patrocinador tanto de este medicamento como del anterior.

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL)[20] es un síndrome familiar de predisposición al cáncer, asociado a una variedad de tumores benignos y malignos, principalmente en retina y cerebelo, y también asociada a hemangioblastoma espinal, carcinoma de células renales (CCR) y feocromocitoma. Tiene una incidencia aproximada de 1 entre 50.000.

3.3 El dimetilfumarato

El dimetilfumarato es una molécula activadora que participa en las vías utilizadas por las células para defenderse de diferentes estímulos tóxicos, principalmente el estrés oxidativo. A través de la activación de un factor neurológico, el NRF2, el dimetilfumarato es capaz de reducir la respuesta inflamatoria y favorecer la protección de las células del sistema nervioso central, demostrando efectos neuroprotectores en pacientes con esclerosis múltiple. Está comercializado para este fin con el nombre de Tecfidera por la empresa Biogen. Gracias a las investigaciones de Aurora Pujol, investigadora del IDIBELL de Barcelona, se ha designado el dimetilfumarato como medicamento huérfano para el tratamiento de la X-adrenoleucodistrofia, una *enfermedad rara de origen neurometabólico* que afecta al sistema nervioso y es con frecuencia letal.

---

20. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=99

La *adrenoleucodistrofia con ligamiento al cromosoma X* (X-ALD)[21] es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X causado por mutaciones en el gen *ABCD1*. Tiene carácter recesivo, es decir, se manifiesta cuando no existe copia del gen sin mutaciones; por eso, *afecta sobre todo a los hombres, ya que solo poseen un cromosoma X*, aunque algunas mujeres portadoras pueden sufrir de forma leve la enfermedad. La adrenoleucodistrofia tiene una prevalencia aproximada de 1 de cada 17.000 habitantes.

Esta afección ocasiona la *acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga*, especialmente en el sistema nervioso y en las glándulas suprarrenales. Esto interrumpe la actividad celular normal en estas partes del cuerpo.

Existen variantes diferentes de esta enfermedad con *distintos grados de severidad*. La más grave, *la adrenoleucodistrofia cerebral infantil*, afecta solo a niños y está asociada con trastornos del comportamiento como la falta de atención o la hiperactividad. La enfermedad, que es degenerativa, destruye la mielina cerebral debido a un proceso inflamatorio grave. Los riesgos de la enfermedad son la debilidad crónica e incluso la muerte por desmielinización.

3.4 El gefitinib

El gefitinib es una pequeña molécula que inhibe la actividad de la molécula receptora del factor de crecimiento celular EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico). El EGFR tiene importantes efectos en los procesos que transforman una célula normal en cancerosa: activa la proliferación de células tumorales, facilita el proceso de metástasis y su propagación a otros órganos y, además, bloquea la apoptosis (el proceso de muerte celular programada que se pone en marcha como mecanismo de defensa cuando la célula detecta un daño irreparable).

El gefitinib, de administración oral, está actualmente indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón. Los estudios

---

21. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=43&lng=ES

que lidera Jordi Surrallés en el Hospital de Sant Pau y la Universidad Autónoma de Barcelona han demostrado que podría funcionar también como terapia para tumores escamosos de cabeza y cuello en pacientes con anemia de Fanconi. Este medicamento fue identificado tras un cribado de reposicionamiento de fármacos antitumorales ya aprobados para otras indicaciones.

La anemia de Fanconi[22] es una enfermedad hereditaria rara causada por mutaciones en alguno de los genes relacionados con la reparación del material genético, el ADN, proceso que es esencial para el mantenimiento de las células y para evitar la aparición del cáncer. La frecuencia de portadores estimada es de más de una persona de cada 200, con una prevalencia esperada al nacimiento de al menos 1 entre 160.000. En algunas poblaciones, la frecuencia de portadores es mucho mayor, debido a las mutaciones fundadoras. Estas mutaciones se han heredado a partir de un ancestro común y se han ido amplificando a través de las generaciones[23].

Esta enfermedad tiene una gran variabilidad de manifestaciones clínicas, como insuficiencias de la médula ósea, malformaciones congénitas variables además de una mayor predisposición a desarrollar tumores sólidos y hematológicos. De hecho, alrededor del 50% de los pacientes desarrollarán un tumor antes de los 50 años. Debido al defecto innato en la reparación del ADN, los pacientes con anemia de Fanconi afectados de cáncer no toleran la quimioterapia ni la radioterapia convencional, lo que provoca un mal pronóstico de la enfermedad. Por este motivo, los pacientes requieren de un seguimiento muy activo con revisiones periódicas en unidades hospitalarias especializadas con objeto de detectar los tumores de forma muy temprana.

---

22. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=634&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Anemia-de-Fanconi&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Anemia-de-Fanconi&title=Anemia%20de%20Fanconi&search=Disease_Search_Simple
23. https://www.scielosp.org/article/spm/2011.v53n5/420-429/

3.5 El ubiquinol

El ubiquinol es la forma reducida de la coenzima Q10, un producto natural que se puede adquirir como complemento alimentario, pero en distintas formulaciones que en muchas ocasiones no son absorbibles en el organismo. El grupo que lidera el doctor Plácido Navas en la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla en colaboración con el doctor Rafael Artuch en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona ha realizado los estudios para la posible aplicación de este medicamento huérfano en el tratamiento de la deficiencia primaria de coenzima Q10[24].

La deficiencia primaria en coenzima Q10 provoca daños en órganos dependientes de la disponibilidad de energía, como el cerebro, los músculos, el hígado o los riñones. Como consecuencia, se puede ocasionar debilidad muscular, fallo renal, ataxia, hipoacusia y epilepsia ocasionados por la muerte celular y colapso en los órganos afectados. Esta enfermedad tiene una prevalencia aproximada de 1 de cada 100.000 personas que, en ocasiones conlleva un desenlace fatal, especialmente por fallo renal, limitaciones musculares y encefalopatía.

3.6 La metformina

La metformina se utiliza desde hace años para el tratamiento de la diabetes tipo 2 debido a que bloquea la producción hepática de glucosa. Los estudios sobre la posible aplicación de este medicamento huérfano para el tratamiento de la enfermedad de Lafora han sido desarrollados por el grupo del doctor Pascual Sanz en el Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC), el doctor José Serratosa en el Hospital Jiménez Díaz de Madrid y el doctor Miguel Payá de la Universidad de Valencia[25].

Aunque los mecanismos mediante los que este fármaco actúa en la enfermedad de Lafora no están totalmente

24. https://www.ciberer.es/noticias/ubiquinol-designado-medicamento-huerfano-para-el-tratamiento-de-la-deficiencia-primaria-de-coenzima-q10
25. https://www.ciberer.es/noticias/la-metformina-designada-medicamento-huerfano-para-la-enfermedad-de-lafora

dilucidados, parece que al incrementar la acción de la enzima AMPK que actúa sobre el metabolismo celular en el cerebro podría proteger la función cerebral.

La enfermedad de Lafora es una epilepsia progresiva de carácter hereditario y se caracteriza por el deterioro de las funciones cerebrales, dificultades al caminar, depresión y demencia, siendo mortal a los 10 años de las primeras manifestaciones que ocurren durante la infancia y juventud (entre los 10-20 años de edad). Esta enfermedad afecta a menos de una persona por cada millón de habitantes.

Estos logros pueden servir de ejemplo para pacientes que buscan tratamiento, investigación e incluso diagnóstico en las enfermedades que padecen. Aunque, inevitablemente cubren una ínfima minoría en el mundo de las enfermedades raras, no hay duda de que el reposicionamiento es la vía más rápida para llegar a terapias de unas enfermedades que son raras, pero no por ello menos importantes ni, por supuesto, invisibles.

CAPÍTULO 7

Investigación farmacológica en el contexto de pandemias

1. Virus emergentes y nuevas enfermedades

Los virus son las formas acelulares más simples que se conocen, puesto que solo están compuestos por material genético (ADN o ARN) y protegidos mediante una cápsida o envuelta de naturaleza proteica o lipoproteica. Son parásitos obligados y necesitan células vivas hospedadoras de las que secuestran toda su maquinaria esencial para replicarse. Por esa razón, los virus pueden provocar enfermedades al infectar y dañar células, tejidos y órganos de seres vivos.

Se han descrito más de 5.000 virus diferentes. Es muy probable que su importancia en el conjunto de todos los seres vivos sea mayor que la de exclusivamente causar enfermedades, pues son muy numerosos; algunos autores piensan que existen millones de ellos aún por conocer (Breitbart y Rohwer, 2005; Lawrence *et al.*, 2009). Pero la razón de su investigación se debe fundamentalmente a los perjuicios que provocan en cultivos agrícolas y las enfermedades infecciosas que causan en animales y en la población humana.

Aunque los virus no fueron identificados hasta el siglo XIX, las enfermedades causadas por virus se conocen desde la antigüedad. Louis Pasteur (1822-1895) no consiguió identificar el virus de la rabia, pero sabía que debía de ser un agente

infeccioso muy pequeño, indetectable para los microscopios de la época. Charles Chamberland (1851-1908), otro microbiólogo francés, inventó un filtro en 1884 con poros lo suficientemente pequeños para atrapar bacterias, pero no virus. En 1892, Dimitry Ivanovski (1864-1920), un microbiólogo ruso, utilizó el filtro de Chamberland en plantas de tabaco enfermas del mosaico y descubrió que el filtrado de hojas enfermas mantenía la capacidad de infectar, pero atribuyó la causa a una toxina.

En 1898, Martinus Beijerink (1851-1931), microbiólogo holandés, atribuyó directamente la causa de esa enfermedad en el tabaco a un agente infeccioso que comprobó se reproducía en células y lo denominó *contagium vivum fluidium* (germen viviente soluble) y reintrodujo la palabra *virus*. La palabra, que procede del latín y hace referencia a "veneno", se utilizó por vez primera en inglés durante el siglo XIV. Posteriormente, el bioquímico americano W. M. Stanley (1904-1971) demostró que eran partículas, no una sustancia tóxica disuelta.

El descubrimiento de los virus constituyó un gran avance en la identificación de los agentes responsables de enfermedades cuyas causas eran desconocidas hasta entonces.

Enfermedades como la gripe, el sarampión, la varicela, el herpes, la polio, el sida, el ébola y el resfriado común son causados por virus. Para algunas de estas enfermedades ya existen vacunas como método profiláctico, lo que ha contribuido a limitar su expansión.

La alta capacidad de los virus para reproducirse y variar genéticamente debido a la recombinación de genes favorece la aparición rápida de nuevas variantes y cepas con mejor capacidad de transmisión y de adaptación a diferentes especies, convirtiendo a los virus en agentes infecciosos muy poderosos.

Por todo ello siguen apareciendo nuevas enfermedades. En este contexto sanitario surge el concepto de *enfermedad emergente*, que se define cuando se cumple al menos una de las siguientes características:

- Cuando se produce por un agente patógeno desconocido hasta el momento y se diagnostica por primera vez.
- Cuando la nueva infección aparece como resultado de un cambio evolutivo de un agente patógeno conocido.
- Cuando es una infección ya conocida, pero se disemina a una nueva zona geográfica o una población diferente.

Hay que recordar que, además de los virus, bacterias y otros microorganismos pueden causar enfermedades infecciosas.

1.1 ¿Por qué aparecen las enfermedades emergentes?

Entre los factores que favorecen la aparición de enfermedades emergentes se encuentra, en primer lugar, el cambio climático. El calentamiento global y el efecto de este sobre el clima están ampliando las zonas de distribución en donde se localizaban patógenos endémicos que pueden alcanzar nuevos territorios al encontrar condiciones óptimas para su desarrollo.

Otro factor importante es la movilidad en el mundo globalizado. La capacidad actual de viajar de un punto a otro muy alejado del planeta en muy poco tiempo y el incremento del comercio mundial permiten una expansión muy rápida de los agentes infecciosos. Una única persona puede iniciar un brote, que puede propagarse vertiginosamente a ciudades y países distantes.

Basta con recurrir a la historia para constatar que las vías comerciales favorecieron la expansión de las enfermedades infecciosas en forma de epidemias. Tomemos como ejemplos la peste en Constantinopla que documenta Procopio de Cesárea en su *Historia secreta* durante el reinado de Justiniano y Teodora en el siglo VI, o la terrible peste negra del siglo XIV, que arrasó Europa (Ruiz-Domènec, 2020).

Nuestro actual estilo de vida masificado y la superpoblación en grandes ciudades son también un caldo de cultivo excelente, así como la desigualdad social con condiciones sanitarias precarias de millones de personas.

Además, el contacto directo con animales a través de los cuales los patógenos pueden transmitirse (*zoonosis*), la invasión de terrenos, la deforestación de grandes superficies donde el ser humano entra en contacto con animales transmisores y patógenos desconocidos y la combinación de las causas anteriormente enumeradas pueden originar la emergencia o reemergencia de enfermedades infecciosas.

Desde que comenzó este siglo se han sucedido diversas enfermedades emergentes y en cinco ocasiones tuvieron tal magnitud que la OMS declaró la emergencia epidemiológica internacional por el peligro de una expansión a nivel mundial. En 2009, la gripe A debida a la cepa H1N1; en 2014, por el virus de la polio y por el brote de ébola (EBOV), que volvió en 2019; en 2016 por el virus del Zika (ZIKV). Y el 30 de enero de 2020 por el brote causado por el SARS-CoV-2 en China[26].

Veamos ejemplos de algunas de ellas antes de describir las enfermedades emergentes por coronavirus (SARS y MERS).

1.2 Enfermedades emergentes: Zika, chikungunya y Nilo occidental

De entre las enfermedades emergentes que han surgido, la causada por el virus del Zika provocó una alerta epidemiológica declarada por la OMS en 2016. Junto a la fiebre del Nilo occidental, la chikungunya y el dengue son producidas por arbovirus (del inglés arthropod-borne viruses), virus que se transmiten por picaduras de artrópodos[27].

Los arbovirus tienen una distribución mundial, pero abundan en zonas tropicales y subtropicales endémicas, de bosques con precipitaciones intensas, por lo que la incidencia de las enfermedades depende de las condiciones climáticas. Las epidemias ocurren por lo general en zonas templadas después de las lluvias, coincidiendo con el aumento de la población

26. https://www.who.int/csr/disease/es/
27. https://www.cdc.gov/ncezid/dvbd/

de los artrópodos trasmisores, principalmente mosquitos, moscas, garrapatas o pulgas[28].

Con algunas de estas enfermedades está relacionado el mosquito tigre (*Aedes albopictus*)[29], especie invasora diurna originaria del sudeste de Asia, cuya área de distribución nativa se ha extendido por África, América y Europa desde 1979 y posteriormente por la zona del Pacífico. Representa una creciente amenaza para la salud pública en todo el mundo debido a su rápida y agresiva expansión. En zonas endémicas, el mosquito tigre es vector en la trasmisión de enfermedades como el dengue en América Central, del Sur y zona del Pacífico, la fiebre amarilla, chikungunya y, aunque con mucha menor frecuencia, también se ha comprobado que puede transmitir el virus del Nilo occidental.

En 2015, el ZIKV llegó a Brasil proveniente del Pacífico y se propagó de forma rápida por América del Sur, América Central, el Caribe y México[30]. La OMS declaró una alerta un año después. Si bien la mayoría de las infecciones por arbovirus son asintomáticas o no revisten gravedad, la transmisión del ZIKV durante el embarazo puede ocasionar defectos congénitos graves, como la microcefalia.

En lo que llevamos de este siglo, han sido numerosos los brotes de chikungunya causados por el virus CHIKV: en 2007 en Rávena (Italia); en 2014, otra epidemia dejó varias víctimas mortales en América, principalmente en República Dominicana y Venezuela[31].

En verano de 2010 se detectaron mosquitos tigre infectados por el virus del Nilo occidental en el norte de Grecia, que provocaron la muerte de algunas personas víctimas de la enfermedad transmitida por sus picaduras[32]. También se han producido epidemias en Estados Unidos, Israel, Rumania y Rusia.

28. https://es.wikipedia.org/wiki/Arbovirus
29. https://es.wikipedia.org/wiki/Aedes_albopictus
30. https://www.who.int/emergencies/zika-virus/es/
31. https://es.wikipedia.org/wiki/Chikunguña
32. https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/west-nile-virus

Debido a que aún no hay tratamientos específicos para estas enfermedades reemergentes, la reposición de fármacos es una de las vías terapéuticas en continua exploración, así como la implantación de medidas preventivas para evitar la invasión de las especies transmisoras que implican el desarrollo de actuaciones multidisciplinares a nivel internacional.

1.3 Emergencia sanitaria por ébola y gripe

En 2013, reemergió en Guinea el ébola, provocado por el virus EBOV, cuyo reservorio son los murciélagos. Rápidamente se propagó por África Occidental y posteriormente llegó a España y Estados Unidos. Tres años después, la OMS finalizó la emergencia sanitaria contabilizando un total de 28.000 casos y más de 11.000 fallecidos.

La enfermedad se caracteriza por la aparición súbita de fiebre, debilidad intensa y dolores musculares, de cabeza y de garganta, vómitos, diarrea, erupciones cutáneas, disfunción renal y hepática y, en algunos casos, hemorragias internas y externas[33].

En 2019, la OMS volvió a declarar otra emergencia por EBOV, debida a un nuevo brote en la región de Kivu, en la República Democrática del Congo. Hasta el momento se han confirmado 3.432 casos y 2.249 fallecidos.

Para el tratamiento de la enfermedad se desarrolló el fármaco remdesivir que veremos más adelante, reposicionado para la COVID-19. Entre los ensayos con fármacos reposicionados, destaca el realizado con la amiodarona, fármaco bloqueador de canales iónicos celulares efectivo como tratamiento contra arritmias, que se encuentra en fase III sin concluir al dar por finalizado el brote epidémico[34].

La pandemia por gripe A (H1N1), emergida en 2009, no era desconocida completamente, puesto que se conocía la epidemiología y la patogenia del virus, así como la alta capacidad de mutación y adaptación.

33. https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease
34. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02307591

En la denominación de los virus de la gripe, la letra A designa la familia de los virus de la gripe humana y de algunos animales como cerdos y aves. Las letras H y N corresponden a las proteínas de la superficie del virus que lo caracterizan, hemaglutininas y neuraminidasas, cuyas mutaciones originan diferentes cepas que se distinguen por los números que las siguen en la denominación del virus. El origen de la infección fue una variante de la cepa H1N1, con material genético proveniente del cruce entre una cepa de gripe aviar, dos cepas porcinas y una humana, que sufrió una mutación que le confirió la capacidad de saltar entre especies (heterocontagio) y llegó desde los cerdos a los humanos, para después permitir el contagio de persona a persona. Pero las vacunas antigripales y los antivirales no llegaron a varios de los países afectados y la pandemia por virus H1N1, denominado por la OMS virus H1N1/09 pandémico, dejó un saldo de 60,8 millones de casos y 12.469 muertes[35].

1.4 Coronavirus emergentes

En 2002 en la ciudad de Guangzhou (Guangdong, China) apareció un síndrome agudo respiratorio grave causado por un coronavirus (SARS-CoV, del inglés *severe acute respiratory syndrome-coronavirus*), del que se contabilizaron 8.000 casos, con una tasa elevada de mortalidad cercana al 10%. Los coronavirus son huéspedes habituales de los murciélagos sin causarles enfermedad. En esta ocasión, se sabe que la civeta actuó como hospedador intermediario antes de expandirse a humanos, en 29 países, fundamentalmente en el ámbito hospitalario. Desapareció en 2003, probablemente porque la transmisión del virus entre personas no era eficaz y, de momento, no se han reportado nuevos casos.

En 2009, apareció en Oriente Medio (principalmente en Arabia Saudí) otro síndrome respiratorio también causado por un coronavirus (MERS-CoV), que continúa emergiendo

35. https://www.who.int/topics/influenza/es/

y reemergiendo de forma intermitente. Produce casos esporádicos en más de 27 países con una tasa de mortalidad mucho más elevada que el SARS de 2002 (34,4%). El contagio se produce a través de camélidos, aunque se ha demostrado que también tiene como reservorio natural a los murciélagos[36].

La mayoría de las familias de coronavirus existentes solo circulan entre mamíferos (incluidos cerdos, camellos, murciélagos y gatos) y aves. Sin embargo, ocasionalmente, saltan la barrera entre especies afectando a humanos. Generalmente, la infección que producen es asintomática o sintomática leve o moderada en el tracto respiratorio superior, siendo los coronavirus los principales causantes del resfriado común (Carrillo-Ávila, 2020; Makela *et al.*, 1998). Excepcionalmente, pueden provocar infecciones del tracto respiratorio inferior como bronquiolitis o neumonía, principalmente en personas inmunodeprimidas, niños y ancianos.

La pandemia provocada por SARS-CoV-2, otro coronavirus desconocido hasta entonces por nuestro sistema inmune, declarada a principios del 2020 y todas las consecuencias que estamos viviendo durante los años 2020 y 2021, son conocidas por todos.

2. Reposicionamiento en enfermedades emergentes: el caso de la COVID-19

El reposicionamiento de fármacos ha sido una de las vías principales para la terapia y tratamiento de las enfermedades infecciosas emergentes.

El ejemplo más cercano lo tenemos en la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2, desencadenante de la COVID-19. No es el primer virus de origen animal, ni será el último, que traspasa la barrera entre especies y provoca enfermedades en humanos, pero es el que actualmente moviliza la

36. https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/es/

mayoría de los recursos científicos y materiales para lograr un tratamiento eficaz. Gran número de medicamentos ya existentes a disposición de los facultativos han servido para el inicio de decenas de ensayos clínicos de reposicionamiento de fármacos frente a la infección por SARS-CoV-2.

Como ya se ha visto, las instituciones de investigación y las compañías farmacéuticas disponen de bibliotecas de compuestos farmacológicos ya descubiertos o fabricados para explorar su potencial como tratamiento para diversas enfermedades, algunos de los cuales han obtenido la aprobación de las autoridades reguladoras y se utilizan ya para tratar pacientes, y otros que estaban a la espera en estantes de laboratorio. Cuando comenzó la pandemia por COVID-19, muchos laboratorios recuperaron los compuestos de estas colecciones para ver si alguno poseía efectos antivirales contra el SARS-CoV-2. Además, actualmente se están utilizando nuevas tecnologías como la inteligencia artificial para encontrar o diseñar fármacos según las características específicas del virus y conseguir tratar con éxito la COVID-19.

Un ejemplo significativo que ilustra la extraordinaria dedicación de los agentes implicados en la investigación de esta patología es que, solo en España, se han iniciado a fecha de abril de 2021 más de 160 ensayos clínicos con este objetivo, de los que aproximadamente 120 se corresponden con reposicionamiento.

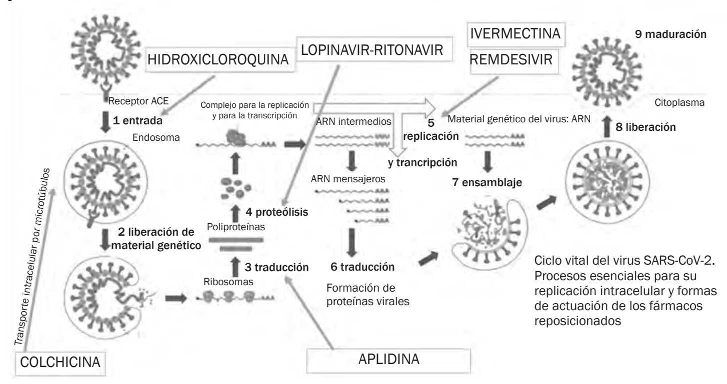
En el resto del mundo, más de 100 países se han agrupado en el proyecto Solidarity, coordinado por la OMS y que ha constituido el mayor esfuerzo de reposicionamiento de la historia de la medicina (WHO Solidarity Trial Consortium, 2021). Este ensayo contempla el reclutamiento de pacientes y el tratamiento con protocolos unificados utilizando fármacos previamente aprobados contra otras enfermedades infecciosas. En el Reino Unido se puso en marcha el estudio Recovery (Horby *et al.*, 2020; 2021). Ambos megaestudios han analizado la eficacia de diferentes opciones terapéuticas frente a la COVID-19 y son los que han aportado datos más fiables.

Bases de datos como la COVID-19 Treatment and Vaccine Tracker del Instituto Milken[37] recogen las estrategias, resultados y fases de estudio clínico y ponen a disposición de los interesados un numeroso listado en el que se destacan tratamientos potenciales que varían en su forma de acción, las enfermedades a las que estaban primariamente dirigidos y la forma de administración, como compendio de los esfuerzos de reposicionamiento de fármacos en un entorno de urgencia pandémica.

Estos medicamentos incluyen esteroides, medicamentos contra la malaria, medicamentos para tratar la presión arterial alta, medicamentos contra el cáncer, medicamentos que tratan la reacción excesiva del sistema inmunológico observada en algunos pacientes con COVID-19 (conocida como "tormenta de citocinas"), medicamentos para tratar enfermedades autoinmunes y medicamentos que previenen la formación de coágulos sanguíneos.

Figura 9

Esquema de infección de SARS-CoV-2 y acción de fármacos y antivirales.



Fuente: Adaptada de Academia Joven de España y V'kovsky, 2020.

De los estudios Solidarity y Recovery, se ha concluido que los corticoides son, hasta ahora, los únicos fármacos que

37. https://covid-19tracker.milkeninstitute.org

parecen haber demostrado cierta utilidad para luchar contra la enfermedad producida por SARS-CoV-2, al permitir reducir la mortalidad en pacientes graves, aunque su eficacia es aún objeto de investigación.

Durante este año de pandemia se han estudiado un gran número de fármacos de reposicionamiento. Entre ellos la heparina, un fármaco anticoagulante que se está utilizando para combatir los problemas de coagulación asociados a la COVID-19 grave, aunque su estudio sigue en desarrollo.

La figura 9 muestra los fármacos reposicionados que se han utilizado para el tratamiento del SARS-CoV-2. El remdesivir es un fármaco desarrollado frente al ébola que mostró eficacia limitada en determinados grupos de pacientes (Beigel *et al.*, 2020), pero otros estudios no han confirmado un beneficio claro (Horby *et al.*, 2021), por lo que actualmente la OMS desaconseja su uso por falta de evidencia (aunque la FDA autorizó su uso de emergencia para mayores de 12 años y 40 kg de peso que requieran ingreso hospitalario).

Otro fármaco utilizado frente al VIH, con los principios activos lopinavir y ritonavir, que actúan inhibiendo una enzima del virus del SIDA, tampoco ha demostrado eficacia (Horby *et al.*, 2020).

La hidroxicloroquina, un fármaco antipalúdico, fue una de las terapias más tempranas y mediáticas (WHO Solidarity Trial Consortium, 2020; Horby *et al.*, 2020; Mitjà *et al.*, 2021) al comienzo de la pandemia, pero no ha mostrado actividad en ningún grupo de pacientes con COVID-19. En este caso, se demuestra que la rigurosidad en el diseño de los ensayos clínicos y en la realización de los mismos es imprescindible para controlar los grados de seguridad y eficacia de las posibles terapias, junto a la relación beneficio/riesgo necesario para su implementación.

La ivermectina es un fármaco que muestra un amplio espectro de acción contra parásitos internos y externos. A partir de su descubrimiento en los años setenta, se utilizó en instalaciones ganaderas donde incrementaba la productividad, porque mejoraba a los animales enfermos. También se

descubrió eficaz en el tratamiento de la oncocercosis, conocida como ceguera de los ríos y causada por el nematodo *Onchocerca volvulus*.

La ivermectina actúa inhibiendo la entrada al núcleo de las proteínas virales esenciales para la replicación de su material genético (Caly *et al.*, 2020) y su utilización se ha extendido masivamente en países de América del Sur durante esta pandemia.

Hasta abril de 2021, hay 62 ensayos clínicos para estudiar el efecto terapéutico de la ivermectina, pero, hasta ahora, la evidencia clínica de su eficacia en el tratamiento de la COVID-19 sigue siendo muy limitada.

Diversos fármacos antitumorales, como por ejemplo los inhibidores de MAP quinasas (MAPK) que forman parte de la terapia contra melanomas, se están estudiando para su reutilización en el tratamiento de la COVID-19. Las MAPK son proteínas muy abundantes en nuestras células que se activan por factores iniciadores de la división celular. Existe un proyecto del IBBTEC —Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria—, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), la Universidad de Cantabria y el Gobierno de Cantabria para comprobar su eficacia a fin de evitar tanto la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 como la inflamación resultante de dicha infección. El estudio se basa en resultados previos obtenidos hace 20 años con la epidemia del SARS-CoV-1 y con el MERS, unos 10 años más tarde. Este tipo de fármaco ha demostrado en estudios preclínicos una alta capacidad antiinflamatoria, por lo que se pretende estudiar si también es eficaz en el caso de pacientes con COVID-19 avanzado y con sintomatología más grave.

Otro fármaco de interés es la Aplidina (compuesto químico de nombre plitidepsina), desarrollado por la empresa española Pharmamar y aprobado en Australia como medicamento para tratar el mieloma múltiple. Este agente provoca la destrucción de las células cancerígenas a través de la apoptosis, que es el proceso de muerte celular programada utilizado por el organismo para deshacerse de las células que han

sufrido un daño irreversible. Recientemente han sido publicados los resultados de ensayos en animales (White *et al.*, 2021), que refieren una reducción en la replicación viral en los pulmones. Pero aún no hay evidencia de que los resultados obtenidos sean extrapolables a humanos y se debe resolver el problema más importante que es su toxicidad.

La colchicina procede de la raíz del cólquico (*Colchicum autumnale*, azafrán silvestre) y aparece como remedio terapéutico para el alivio de los dolores y la inflamación en las tablillas de barro sumerias de finales del tercer milenio a. C. En 1820, se obtuvo el principio activo con actividad analgésica y antiinflamatoria, la colchicina. Hoy se utiliza en dosis seguras para alivio de ataques de gota, artritis inflamatoria y en ciertos casos de pericarditis. Dentro de nuestras células, la colchicina inmoviliza los microtúbulos, estructuras filamentosas esenciales para la división. Aunque el mecanismo de acción antiinflamatorio no está del todo dilucidado, parece que atenúa la respuesta inflamatoria inhibiendo la liberación de citoquinas.

En España existen nueve estudios clínicos autorizados para analizar el efecto de la colchicina sobre la COVID-19, pero el problema es que su perfil de seguridad es muy estrecho con respecto a la dosis que se puede administrar sin resultar tóxica. Además, posee muchas interacciones con otros fármacos y efectos secundarios indeseables, por lo que la relación riesgo/beneficio deberá ser evaluada exhaustivamente para su posible prescripción.

Otro candidato es el ruxolitinib, un medicamento que se prescribe para el tratamiento contra el cáncer de médula ósea y podría ser utilizado en pacientes de edad mayor o igual a 12 años con neumonía por COVID-19.

Otras alternativas en estudio son los anticuerpos monoclonales activos contra otras enfermedades, como el tocilizumab, que combate la inflamación y se utiliza en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, pero tampoco ha podido demostrar beneficios significativos (Salama *et al.*, 2021) en ensayos controlados al no disminuir la mortalidad en pacientes graves.

También se está estudiando el otilimab, un anticuerpo indicado para osteoartritis. El estudio clínico en marcha trata de evaluar la seguridad y eficacia en su administración intravenosa en pacientes con enfermedad pulmonar grave asociada a COVID-19 (Schett y Bainbridge, 2020).

En la última fase clínica de estudio se encuentra sarilumab, un anticuerpo monoclonal humano que inhibe la vía de señalización de la interleucina 6 (IL-6), mediante la unión y el bloqueo de su receptor. El ensayo trata de analizar si puede ser utilizado en pacientes hospitalizados por COVID-19 grave o crítico.

El calentamiento global, la deforestación y consecuente interacción con ecosistemas vírgenes, la facilidad y velocidad de los transportes entre diferentes regiones, la migración animal y el comercio plantean amenazas para la salud global, pues contribuyen a la propagación de agentes infecciosos, antes limitados a zonas geográficas específicas, y a la emergencia y reemergencia de enfermedades. Dado que muchos de estos patógenos son zoonóticos, atender a la sanidad y el bienestar de los animales de forma sostenida es objetivo prioritario para contribuir a mejorar la salud humana, tal y como se engloba en el concepto de *una sola salud*, *One Health*, utilizado por la OMS.

Un reciente informe del Instituto de Salud Carlos III, publicado a finales del 2020, concluye que las estrategias de reposicionamiento de fármacos, no han resultado exitosas e incide en la necesidad de desarrollar fármacos específicos frente a distintas dianas de SARS-CoV-2[38]. Pero, dada la situación de emergencia derivada de la pandemia por COVID-19 y la ausencia aún de tratamientos específicos contra la enfermedad, el reposicionamiento de fármacos sigue mostrándose como la vía más rápida para la obtención de terapias, pese a no haber proporcionado todavía resultados satisfactorios. Tanto las terapias como la profilaxis mediante la vacunación, se muestran imprescindibles para vencer esta y otras enfermedades venideras.

38.https://www.isciii.es/Noticias/Noticias/Documents/informeunaodecoronavirus2020.pdf

CAPÍTULO 8

Investigación farmacológica en el contexto de la resistencia a antibióticos

Los antibióticos son las sustancias que, utilizadas como medicamentos, han contribuido a incrementar la esperanza de vida a partir de la década de los cuarenta del pasado siglo, en el que comenzó su producción y desarrollo a gran escala. El término *antibiótico* fue utilizado por primera vez por Selman Waksman (1888-1973) en 1942 para describir sustancias que se oponen o impiden el crecimiento de microorganismos y que son producidas por otros organismos vivos.

La historia que va desde el casual descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming (1881-1955) en 1928 a partir del hongo *Penicillium*, hasta su introducción y utilización contra las infecciones bacterianas de forma masiva a partir de la década de los años cuarenta del pasado siglo es bien conocida.

Quizá sea menos conocida la existencia de informes notificando el descubrimiento de bacterias resistentes que, mediante la producción de penicilinasas (enzimas capaces de digerir la penicilina inactivándola), conseguían evadir el efecto del antibiótico. Estos primeros informes comienzan a aparecer a partir de 1940 para cada antibiótico empleado y se suceden a lo largo de la historia de estos compuestos (tabla 3).

Tabla 3

Ejemplo de la aprobación de algunos antibióticos y aparición del informe de resistencia.

ANTIBIÓTICO/AGENTE	APROBACIÓN FDA	INFORME DE RESISTENCIA
Penicilina G	1943	1940
Estreptomicina	1947	1947
Tetraciclina	1952	1952
Penicilina+tetraciclina	1943 y 1952	1976 y 1980
Meticilina	1960	1961
Ácido nalidíxico	1964	1966
Gentamicina	1967	1969
Cefotaxima	1981	1981 y 1983
Linezolid	2000	1999

Fuente: Adaptada de Belloso, 2009 y Rolinson, 1998.

Nos encontramos, pues, con la solución a las infecciones bacterianas y el origen de otro problema, la resistencia a los antibióticos, casi de forma coetánea, de tal manera que la búsqueda de nuevos antibióticos supone un camino constante de modificaciones y reformulaciones para ganar o adelantarse en una carrera que se nos presenta difícil. Según el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades Infecciosas (ECDC), la incidencia de enfermedades infecciosas causadas por bacterias que no responden a tratamiento con antibióticos es igual al número de personas afectadas por VIH, tuberculosis y gripe.

En España, la cifra anual de muertes atribuibles a estas infecciones asciende a 3.000 según los datos del Registro de Actividad de Atención especializada (RAE-CMBD).

La reformulación de los antibióticos mediante modificaciones químicas permite solventar en cierta medida el problema de la resistencia, al igual que la reutilización de antibióticos en desuso. Así, a lo largo del capítulo veremos ejemplos de diferentes antibióticos y las estrategias que se utilizan, mediante la modificación de su estructura química, así como la adaptación a diferentes formas de administración para

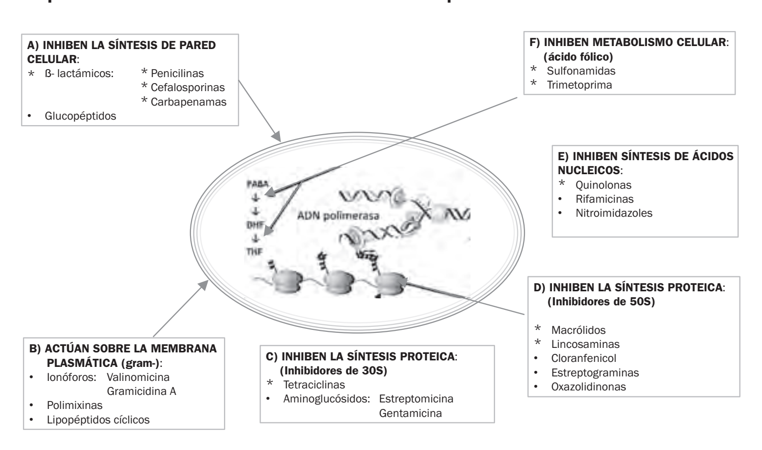
plantar cara a los microorganismos causantes de enfermedades infecciosas de humanos y animales.

Aunque no es objeto de este libro, se hace necesario destacar que el uso desmedido y casi generalizado de los antibióticos para terapia humana y animal e incluso extraterapéutico, en formulaciones de dentífricos y cremas cosméticas, ha favorecido el avance y diversificación de los mecanismos de resistencia mostrados por las bacterias. Conocer cómo actúan los antibióticos sobre las bacterias nos permitirá comprender mejor sus mecanismos de resistencia y la forma de solventarlos.

Los microbiólogos dicen que la pared de las bacterias es la estructura más importante porque contribuyó, con un éxito rotundo, a su expansión y adaptación a todos los ecosistemas de la tierra. Como se observa en la figura 10, muchos de los antibióticos conocidos van dirigidos precisamente hacia la pared y, aunque existen paredes con diferente estructura (según sean bacterias gram+ y gram-, cuadro 2) en general, mantienen características comunes.

Figura 10

Esquema de actuación de los diferentes tipos de antibióticos.



Fuente: Adaptada de Espinosa-Kominami, 2015.

Cuadro 2

Clasificación de las bacterias.

La técnica de tinción denominada Gram fue desarrollada por el microbiólogo danés Christian Gram en 1884 y supone una característica diferenciadora esencial para la clasificación de las bacterias, que se agrupan en dos tipos fundamentales:

Bacterias gram positivas (+)

Son aquellas que poseen una pared compuesta de membrana celular y una gruesa capa de peptidoglicano, que es una sustancia formada por derivados de azúcares y presente exclusivamente en bacterias.

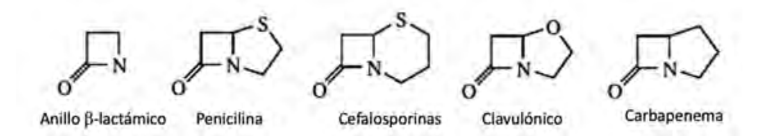
Bacterias gram negativas (–)

Además de membrana y capa delgada de peptidoglicano, poseen otra membrana externa que les confiere más protección y barrera frente a muchos antibióticos.

Además de la pared celular, otras dianas donde los antibióticos o agentes antibacterianos actúan son el metabolismo celular, la síntesis de proteínas y la síntesis de ácidos nucleicos. Todas ellas son procesos esenciales para el mantenimiento de la vida bacteriana. A continuación, describiremos brevemente los representantes más importantes, marcados con un asterisco en la figura 10. El lector que quiera profundizar en estos contenidos puede encontrar más información al respecto en la bibliografía.

Figura 11

Diferentes tipos de familias de antibióticos según su estructura química básica.



1. Antibióticos ß-lactámicos

Los antibióticos de esta familia se caracterizan por tener una estructura denominada *anillo ß-lactámico*. Tal y como se ve en la figura 11, la adición de diferentes átomos con distinta composición origina compuestos base de las distintas familias de estos antibióticos, como son la penicilina, cefalosporina y carbapenemas.

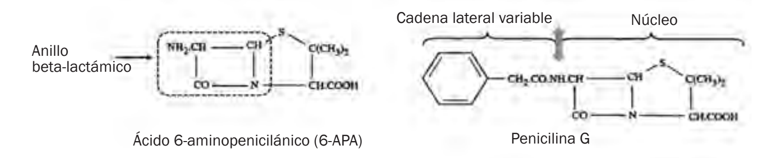
1.1 Penicilinas

Las penicilinas y sus derivados actúan inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana, impidiendo la unión de los componentes del peptidoglicano. Al no formarse la pared, las bacterias no pueden mantener su interior aislado del exterior y mueren por lisis celular.

Según Rolinson, la descripción de la estructura química de la penicilina básica, el 6-APA (ácido 6-amino penicilánico) en la década de los cuarenta, fue el detonante para la producción de las penicilinas semisintéticas (Rolinson, 1998). En los comienzos de la obtención industrial de la penicilina, se añadían precursores a los tanques de cultivo donde crecía el hongo y posteriormente, después de la purificación, se modificaba químicamente la cadena lateral del núcleo principal.

En la figura 12 se observa la estructura química de ese núcleo principal (penicilina G) y el enlace a la cadena lateral que se rompe por la acción de una enzima deacetilasa bacteriana para separarlos y obtener el 6-APA.

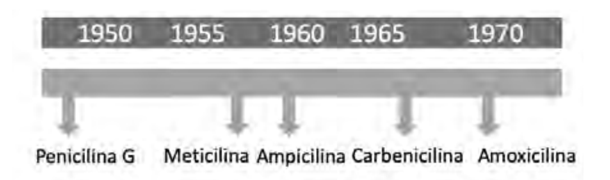
Figura 12
Estructura de la penicilina G y del ácido 6-aminopenicilánico (6-APA).



Se abría la puerta para la producción de penicilinas semisintéticas que inició la compañía Beecham en los primeros años de la década de los sesenta. El objetivo era ampliar el espectro de actuación y obtener una mejor formulación que permitiera incrementar la absorción oral de la penicilina (figura 13).

FIGURA 13

Desarrollo de las principales penicilinas sintéticas.



FUENTE: ADAPTADA DE ROLINSON, 1998.

CUADRO 3

Primeras enzimas β-lactamasas descubiertas.

Las penicilinasas fueron las primeras enzimas β-lactamasas en ser descubiertas, aisladas de la bacteria gram negativa *Escherichia coli* en 1940, poco antes de que la penicilina se usara comercialmente.

FUENTE: ABRAHAM, 1940.

Además, había otro objetivo importante, conseguir antibióticos estables frente a la enzima ß-lactamasa de la bacteria *Staphylococcus aureus*, una bacteria ampliamente distribuida por todo el mundo, habitual en nuestra piel y capaz de producir múltiples infecciones. La resistencia de esta bacteria a la penicilina se estaba erigiendo como un problema clínico grave, ya que esta enzima era capaz de destruir e inactivar la molécula del antibiótico.

En 1960 se desarrolla una penicilina semisintética, la meticilina, a la que el *Staphylococcus aureus* era sensible.

La aparición al año siguiente de cepas resistentes a la meticilina (MRSA) contribuyó al desarrollo de más derivados

(figura 14) y a profundizar en el estudio de la propia enzima ß-lactamasa para investigar los modos de inactivarla o inhibirla.

La ampicilina fue una de las primeras penicilinas sintéticas que mostró una mayor actividad contra bacterias gram negativas. Diez años más tarde se sintetizó la amoxicilina que muestra mejor absorción que la ampicilina y que aun cuenta con una gran prescripción en la actualidad.

Otro frente abierto eran las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* hasta la síntesis de la carbenicilina en 1967 que continuó con la llegada de las cefalosporinas en los años setenta y ochenta.

Figura 14
Estructura de las diferentes penicilinas sintéticas.

Meticilina

Ampicilina

Amoxicilina

Carbenicilina

La aparición de cepas resistentes llevó al descubrimiento de los *biofilms* (cuadro 4) y de la importancia de esta forma de crecimiento en la resistencia a los antibióticos.

Cuadro 4

Biofilms.

Los biofilms se definen como comunidades de microrganismos que crecen embebidos en una matriz envolvente de exopolisacáridos (mezcla de azúcares complejos) y adheridos a una superficie inerte o un tejido vivo. El crecimiento en biofilms representa la forma habitual de crecimiento de las bacterias en la naturaleza.

Ejemplos de biofilms son el material mucoso que recubre un jarrón en el que hemos tenido depositadas flores, el material resbaladizo que recubre las piedras de los lechos de los ríos, los cascos de los barcos o la superficie interna de una tubería. Otro ejemplo cotidiano de biofilm en nuestro propio cuerpo es la placa dental. Mediante la higiene bucal diaria intentamos evitar el desarrollo excesivo de microorganismos que puede provocar un deterioro del esmalte dental.

Hoy se considera que bajo condiciones ambientales adecuadas todos los microorganismos son capaces de formar biofilms.

Entre otras consecuencias, como la reincidencia de infecciones, generación de inflamación y alteración de la respuesta inmune, el crecimiento de microrganismos en biofilms es responsable de la resistencia a la terapia antibiótica.

Fuente: Lasa, 2005.

1.2 Cefalosporinas

Casi al mismo tiempo que el desarrollo de las penicilinas semisintéticas, se obtuvo la estructura de las cefalosporinas (Abraham y Newton, 1961) y, a partir de la cefalosporina C separando su cadena lateral, se consiguió el núcleo químico básico el 7-ACA (ácido 7-aminocefalosporánico), a partir del cual se pudieron desarrollar más compuestos semisintéticos.

La cefalosporina C fue aislada del hongo *Cephalosporium acremonium* de una alcantarilla en Cerdeña en 1948 por el científico italiano Giuseppe Brotzu. Tiene un anillo ß-lactámico y, además, un anillo *dihidrotiazínico*. La actividad antimicrobiana intrínseca de las cefalosporinas naturales es baja, pero la adición de diversos sustituyentes (las R en la figura 15) ha originado

cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación cuya estructura se puede visualizar en la figura 16.

FIGURA 15
Núcleo de cefalosporina.

Cefalosporinas

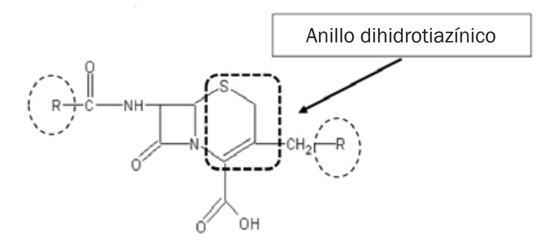


FIGURA 16
Cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación.

	R_1—	R_2
Cefacetril	CH_3COOCH_2—	—CH_2—CN
Cefradin	CH_3—	NH_2
Cefroxadin	CH_3O—	NH_2
Cefaloglycin	CH_3COOCH_2—	NH_2
Cefaclor	Cl—	NH_2
Cefalexin	CH_3—	NH_2
Cefadroxil	CH_3—	NH_2 —OH
Cefatrizin	N—N, S—CH_2—	NH_2 —OH
Cefazedon	N—N, CH_3, S, S—CH_2—	CH_2—N, Cl, =O, Cl
Cefapirin	CH_3COOCH_2—	—CH_2S— N
Ceftezol	N—N, S, S—CH_2—	N=N, —CH_2 N N
Cefazolin	N—N, CH_3, S, S—CH_2—	N=N, —CH_2 N N
Cefazaflur	CH_3, N=N, N N, S—CH_2—	—CH_2S CF_3
Cefalotin	CH_3COOCH_2—	—CH_2 S
Cefaloridin	N^+—CH_2—	—CH_2 S
Cefalonlum	H_2N-CO— N^+—CH_2—	—CH_2 S

Las modificaciones en la posición 7 están asociadas a alteraciones en su actividad antibacteriana y las sustituciones en la posición 3 están asociadas a cambios en la farmacocinética y en la absorción y disponibilidad. Se han llegado a elaborar hasta cuatro generaciones de cefalosporinas.

Su mecanismo de acción es el mismo de las penicilinas, pero son mucho más resistentes a las ß-lactamasas y de más amplio espectro, por lo que han sustituido a las penicilinas en tratamientos de algunas infecciones.

La mayoría de las cefalosporinas son de administración parenteral, aunque debido a que la absorción gastrointestinal es buena, cada vez hay más formulaciones por vía oral.

1.3 Carbapenémicos

Es una familia de antibióticos, también de carácter ß-lactámico, que presenta el mayor espectro de actividad conocido (figura 17).

Figura 17
Estructura de los antibióticos carbapenémicos.

Tienemicina
Imipenem
Meropenem
Ertapenem

El primer antibiótico de este tipo desarrollado para uso clínico es el imipenem, derivado semisintético de la tienemicina producida por *Streptomyces cattleya*. El imipenem debe ser

administrado por vía intravenosa o intramuscular porque no es absorbido eficazmente en el tracto gastrointestinal.

A esta familia pertenecen el meropenem y ertapenem. Este último posee un espectro muy amplio, pero no es activo frente a *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Macrólidos

Son antibióticos semisintéticos derivados de la eritromicina producida por *Streptomyces eritreus*. Bloquean la síntesis de proteína uniéndose irreversiblemente al ribosoma (50S) bacteriano. La eritromicina fue descubierta en 1952 por J. M. McGuire, a partir de los productos del metabolismo del microorganismo en muestras de suelo de Filipinas.

La eritromicina se ha usado para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior, la piel y tejidos blandos causados por gram positivas, y especialmente en pacientes alérgicos a las penicilinas.

A partir de su estructura química se han obtenido otros compuestos semisintéticos con distintas características.

La claritromicina, que se diferencia de la eritromicina en un grupo etoxi adicional ($-OCH_3$), como se ve en la figura 18, fue desarrollada por científicos japoneses en los años setenta con el fin de obtener una versión de la eritromicina que no presentara la clásica inestabilidad en medios ácidos (como el jugo gástrico) y reducir los efectos gastrointestinales de náuseas, vómitos y malestar estomacal. Se indica para el tratamiento de infecciones de la piel, las mamas y las vías respiratorias.

La azitromicina fue sintetizada en 1980 por investigadores yugoslavos y posee también más estabilidad que la eritromicina frente al pH ácido de los jugos gástricos.

La espiramicina se descubrió en 1950 y su mecanismo de acción difiere de los anteriores al ser bacteriostática, es decir, inhibe el crecimiento bacteriano, pero no causa la muerte celular hasta que se alcanzan concentraciones más altas. Se utiliza para el tratamiento preventivo de la toxoplasmosis.

FIGURA 18

Estructura de la eritromicina y sus derivados semisintéticos.

Eritromicina

Claritromicina

Azitromicina

Espiramicina

A excepción de la azitromicina, que persiste más debido a los dos grupos básicos en su estructura (figura 18), todos se metabolizan en el hígado, lo que puede disminuir su biodisponibilidad. Difunden a través de la membrana celular rápidamente, por lo que no se indican en caso de bacteriemia (infección en sangre).

3. Lincosaminas

La lincomicina es un antibiótico semisintético obtenido en 1962, a partir de un compuesto antibiótico, la lincosamina, producido por *Streptomyces lincolnensis*. La lincomicina está

actualmente en desuso tras la invención de un derivado semisintético, la clindamicina, que posee mucha mayor actividad bacteriostática, absorción gastrointestinal y espectro, por lo que tiene mayor uso clínico (especialmente frente a estafilococos y estreptococos) y frente a protozoos. La clindamicina difiere estructuralmente en la sustitución de un átomo de cloro por un grupo hidroxilo y la inversión del carbono en la posición 7 (figura 19).

Figura 19
Estructura de lincomicina y clindamicina.

Lincomicina

Clindamicina

Tienen una acción similar a los macrólidos, inhibiendo a la subunidad grande del ribosoma bacteriano impidiendo la síntesis de proteínas.

4. Tetraciclinas

Esta familia de compuestos también actúa inhibiendo la síntesis de proteínas, pero se unen a la subunidad pequeña del ribosoma bacteriano (30S). Son producidos por varias especies del género *Streptomyces* y cuentan con un amplio espectro tanto entre las gram positivas como gram negativas. Su estructura básica es una molécula denominada *naftacenocarboxamida*

policíclica, que consta de cuatro anillos, estructuras de las que deriva el nombre del grupo. Con sustituciones en las cadenas laterales cambian las propiedades a nivel de reabsorción de estos compuestos que existen tanto de forma natural como semisintéticos (figura 20).

FIGURA 20

Estructura de la tetraciclina y la doxiciclina.

Tetraciclina Doxiciclina

Del *Streptomyces aurofaciens* se extraen la clortetraciclina y la demetilclortetraciclina. Del *Streptomyces rimosus* se extrae la oxitetraciclina. Y la tetraciclina, representante genérico del grupo, se puede extraer del *Streptomyces viridifaciens*, aunque también se puede obtener de forma semisintética. A nivel renal presentan fenómenos de reabsorción más o menos intensos en función del tipo de tetraciclina, lo que explica las diferencias de vida media en el organismo entre los miembros del grupo. La clortetraciclina es la de vida media más corta (unas 5 horas), mientras que la doxiciclina, semisintética, permanece más de 15 horas.

5. Quinolonas

Los compuestos pertenecientes a esta familia química son totalmente sintéticos. No están producidos por microorganismos como los antibióticos, sino que se han originado a partir del ácido nalidíxico, en el que se constató un alto potencial antimicrobiano[39]. El descubrimiento del ácido nalidíxico se

39. https://www.sabermas.umich.mx/archivo/articulos/185-numero-2311/359-las-quinolonas-una-historia-de-antibioticos-sinteticos.html

atribuye a un accidente, fue descubierto cuando George Lesher intentaba sintetizar cloroquina. Sin embargo, una investigación reciente sobre el origen de las quinolonas ha descubierto que se describieron en 1949 e incluso se presentaron patentes unos 5 años antes del descubrimiento de Lesher.

Lo más destacable en estos compuestos son las modificaciones estructurales que se han ido introduciendo en el núcleo de la molécula de la 4-quinolona y que han dado lugar a un gran número de agentes antibacterianos. La mayor parte de las quinolonas usadas en la clínica son del grupo de las fluorquinolonas (o fluoroquinolonas), caracterizadas por tener un grupo fluoruro en el anillo central, normalmente en posición 6.

Se suelen utilizar contra microorganismos resistentes a antibióticos. Actúan directamente sobre el material genético de las bacterias inhibiendo su replicación y, por tanto, la división y proliferación bacteriana. La aparición de resistencias ha incrementado las modificaciones originando cuatro generaciones en esta familia (figuras 21 y 22).

Figura 21
Quinolonas de 1.ª y 2.ª generación.

Ácido nalidíxico

Ácido pipemídico

Norfloxacina

Ciprofloxacina

FIGURA 22
Quinolonas de 3.ª y 4.ª generación.

Levofloxacina

Gatifloxacina

Moxifloxacina

Trovofloxacina

Las quinolonas de primera generación, como el ácido nalidíxico y el ácido pipemídico, tienen actividad sobre enterobacterias (bacterias que forman parte del microbioma intestinal) alcanzando bajas concentraciones en suero, por lo que se utilizan en infecciones del tracto urinario bajo por su buena concentración en orina.

Las de segunda generación (norfloxacina y ciprofloxacina) presentan mayor actividad. La ciprofloxacina es efectiva, además, contra *Pseudomonas aeruginosa*.

Las de tercera generación son ya activas contra gram positivas además de contra gram negativas, destacando la levofloxacina y gatifloxacina activas contra *Streptococcus pneumonie*, una de las bacterias que causa neumonía con una alta tasa de mortalidad.

Las de cuarta generación, moxifloxacina y trovofloxacina, aumentan aún más la actividad contra gram positivas

incluyendo a *Staphylococcus aureus* y también sobre microorganismos anaerobios.

En general, todos los compuestos de esta familia muestran una adecuada absorción por vía oral, manifestando buena biodisponibilidad, es decir, cuando el organismo es capaz de absorberlos y su degradación metabólica es lo suficientemente lenta como para permitir su acción terapéutica. En cada generación se consigue además disminuir la toxicidad y la resistencia.

Como excepción, la trovofloxacina produce grave daño hepático, por lo que la FDA y la EMA procedieron a retirarla como uso terapéutico, en lo que se trató de un caso de ensayo clínico ilegal realizado por Pfizer, destapado en el año 2000 por el *Washington Post*.

6. Sulfamidas

Fueron los primeros medicamentos desarrollados para las infecciones bacterianas. La primera sulfamida fue el medicamento denominado Prontosil, con el que se comenzó a experimentar en 1932 en los laboratorios Bayer. Actúan inhibiendo la síntesis del ácido fólico como antagonista del PABA (ácido para-aminobenzoico) impidiendo la síntesis de los ácidos nucleicos. Ejerce una acción bacteriostática, pero debido a la aparición temprana de resistencias y al descubrimiento de fármacos más activos y menos tóxicos, su uso se limitó durante un tiempo. Con la reaparición de la sensibilidad de algunas bacterias y la utilización combinada con otros medicamentos, que actúan sinérgicamente, estos compuestos han vuelto a ser utilizados demostrando la utilidad de compuestos antiguos en la guerra contra las resistencias a las sustancias antimicrobianas.

El compuesto base es la sulfonamida. El grupo amino libre en posición 4 se relaciona directamente con su actividad y la capacidad de absorción. Diferentes sustituciones en el radical sulfonilo modifican las características farmacocinéticas y además se incrementa la actividad (figura 23). Cuando

se sustituye el grupo amino 4, se disminuye la absorción intestinal.

FIGURA 23
Estructura de las sulfamidas.

Sulfonamida

Sulfametoxazol

Sulfacetamida

Mafenida

Sulfadiazina argéntica

Sulfadoxina

Se pueden clasificar según la rapidez de absorción y eliminación. Entre los que mejor se absorben, el sulfametoxazol, posee un radical que hace aumentar la estabilidad y la potencia del fármaco.

La sulfacetamida tiene acción tópica, y se utiliza para el control del acné y la rosácea, aunque también se puede encontrar en varios productos tópicos como espumas, champús, cremas y limpiadores.

La mafenida se utiliza tópicamente para quemaduras de segundo y tercer grado. Fue aprobada por la FDA en 1948 y

es activa contra *Pseudomonas aeruginosa.* La sulfadiazina argéntica también trata las quemaduras, pero es menos recomendada por aumentar el tiempo de cicatrización de las heridas.

La sulfadoxina es una sulfonamida de vida media larga con acción prolongada que, en combinación con pirimetamina (otro inhibidor de la ruta del ácido fólico), se prescribe para tratar o prevenir la malaria. La pirimetamina también se combina con la sulfadiazina para el tratamiento de la toxoplasmosis en personas inmunocomprometidas.

La trimetoprima es un compuesto con actividad antimicrobiana propia, pero se sintetizó para potenciar la actividad de las sulfonamidas. Es un análogo del dihidrofolato y bloquea una enzima del proceso de síntesis del ácido fólico. Esta reacción tendría un efecto altamente tóxico en el ser humano, en cuyas células también se debe realizar dicha reacción, pero debido a que la afinidad de las bacterias por la trimetoprima es mucho más elevada que la de las células humanas, se pueden utilizar dosis lo suficientemente bajas para que no hagan daño al organismo humano, pero que son lo suficientemente altas como para interferir el metabolismo de las bacterias.

En este capítulo hemos mostrado de forma abreviada las sucesivas transformaciones que las sustancias antibióticas, ya sean naturales, semisintéticas o sintéticas, han requerido para intentar solventar las resistencias a antibióticos. Pero sabemos que esta estrategia, que aporta mejoras considerables en reformulaciones con mayor biodisponibilidad o aumento en el espectro de acción, se muestra insuficiente.

La reutilización de los viejos antibióticos y de su posible combinación (politerapia), como vimos en el caso de las sulfamidas, supone otra estrategia. Teniendo en cuenta que los requisitos para la aprobación de estas terapias diferían de los de ahora, varios proyectos de investigación[40] están reevaluando viejos antibióticos para darles una nueva oportunidad, una nueva vida.

40. https://cordis.europa.eu/article/id/165843-old-antibiotics-a-new-lease-of-life/es

Las bacterias, por sus propias características, siempre tienen a su disposición mecanismos para desarrollar resistencias y, quizá lo que es peor, una capacidad increíble de transmitirlas y extenderlas. Por ello, parte de la solución es utilizar estas sustancias con precaución, sabiendo que forman parte de su metabolismo señalizador y de mecanismos de supervivencia; se trata de analizar los beneficios frente a los riesgos, asumiendo que, si queremos protegernos de las enfermedades que producen las bacterias, tendremos que utilizarlos como los productos valiosos que son, sin posibilidad de derrocharlos y limitando su uso indebido.

Epílogo

A lo largo de los diferentes capítulos del libro hemos visto la importancia del reposicionamiento de fármacos no solo para reducir el alto coste, tanto económico como temporal, en el desarrollo de fármacos, sino también para proporcionar el acceso a medicamentos que no estarían disponibles de otra manera, como aquellos utilizados para el tratamiento de las enfermedades olvidadas y las enfermedades raras.

El potencial del reposicionamiento se ha demostrado a lo largo de las últimas décadas con ejemplos de reutilización de fármacos identificados gracias a la serendipia, pero en los últimos años el procedimiento se ha sistematizado.

A pesar del éxito de numerosos ejemplos en diferentes áreas de la salud, el reposicionamiento de fármacos todavía tiene que enfrentarse a importantes desafíos científicos, financieros y regulatorios.

Aunque partir de un fármaco ya existente y aprobado permite acortar una serie de etapas por las que transcurre el proceso clásico de desarrollo de un nuevo medicamento, hay ciertas fases que no pueden ser excluidas durante el procedimiento de reposicionamiento. Así, hemos visto que los medicamentos identificados mediante reposicionamiento también tienen que pasar los correspondientes ensayos clínicos y ser

aprobados por las agencias evaluadoras en un proceso regulatorio costoso pero imprescindible. Sin embargo, en muchas ocasiones los fármacos son usados fuera de la indicación para la que fueron aprobados originalmente, en lo que se denomina uso *off-label*, en una rutina clínica iniciada por los propios médicos pero que no proviene de un análisis riguroso, de ensayos de alta calidad, y cuyos resultados hayan sido evaluados y respaldados por las agencias evaluadoras. Esto puede derivar en diferentes problemas, tanto de efectos secundarios como de ineficacia del fármaco.

La Unión Europea y Estados Unidos están apoyando iniciativas para acelerar los procesos de evaluación y autorización de los medicamentos y, con ello, fomentar el estudio de nuevas indicaciones para los medicamentos conocidos. Sin embargo, estos programas de incentivos para el reposicionamiento son de difícil cumplimiento, principalmente si existe competencia de versiones genéricas del mismo medicamento que ya están disponibles en uso *off-label*. Hay estudios que han demostrado que, a pesar de las exclusividades específicas de la indicación, no se agregan nuevas indicaciones después de la aprobación de la FDA para dos tercios de los medicamentos y, adicionalmente, la probabilidad de que se agreguen nuevas indicaciones cae casi a cero una vez que el medicamento es distribuido como genérico (Sahragardjoonegani *et al.*, 2021).

Otro desafío a tener en cuenta se relaciona con el aprovechamiento de los datos masivos (*big data*) generados durante los ensayos clínicos de los diferentes medicamentos y la etapa de posvigilancia, que pueden brindar al proceso de reposicionamiento una gran capacidad de cara a la identificación de nuevas indicaciones.

Por último, se debería fomentar una mayor colaboración entre los diferentes actores involucrados en el proceso de reposicionamiento —las grandes industrias farmacéuticas, las empresas biotecnológicas especializadas en reposicionamiento de fármacos, así como los grupos de investigación biomédica de universidades y centros públicos de investigación— con

objeto de identificar sinergias y potenciar su participación en aquellos estadios del proceso de reposicionamiento en que mejor se aproveche su experiencia con objeto de favorecer este complejo proceso.

Así, es particularmente interesante la oportunidad que la estrategia de reposicionamiento ha permitido abrir para los laboratorios de investigación, tradicionalmente restringidos a los ensayos preclínicos. Existen numerosas colecciones comerciales que proporcionan acceso a un buen número de los medicamentos ya aprobados por las agencias regulatorias, incluyendo aquellos libres de patente, que pueden ser aprovechados por una comunidad científica más flexible y menos sometida a los criterios económicos de rentabilidad que dirigen a la industria. Plataformas robustas de reposicionamiento creadas por las instituciones, permitirían a los investigadores adentrarse en el desarrollo de ciertas actividades de mayor riesgo en el contexto del desarrollo de fármacos, que normalmente son abandonadas por las compañías farmacéuticas.

Bibliografía

Abraham, E. P. y Chain, E. (1940): "An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin", *Nature*, 46, p. 837.

Abraham, E. P. y Newton, G. G. F. (1961): "The structure of cephalosporin C", *Biochemical Journal*, 79, pp. 377-393.

Aliper, A. *et al.* (2016): "Learning Applications for Predicting Pharmacological Properties of Drugs and Drug Repurposing Using Transcriptomic Data", *Molecular Pharmaceutics*, 13, pp. 2524-2530.

Ashburn, T. T. y Thor, K. B. (2004): "Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs", *Nature Reviews Drug Discovery*, 3, pp. 673-683.

Barratt, M. J. y Frail, D. E. (ed.) (2012): *Drug Repositioning: Bringing New Life to Shelved Assets and Existing Drugs*, Nueva Jersey, John Wiley & Sons.

Beigel, J. H. *et al.* (2020): "Remdesivir for the Treatment of COVID-19 ACTT-1 Study Group Members", *New England Journal of Medicine*, 383(19), pp. 1813-1826.

Belloso, W. (2009): "Historia de los antibióticos", *Revista Hospital Italiano*, 29(2), pp. 102-110.

Breckenridge, A. y Jacob, R. (2019): "Overcoming the legal and regulatory barriers to drug repurposing", *Nature Review Drug Discovery*, 18, pp. 1-2.

Breitbart, M. y Rohwer, F. (2005): “Here a virus, there a virus, everywhere the same virus?”, *Trends in Microbiology*, 13(6), pp. 278-284.

Stephens, T. y Brynner, R. (2001): *Dark Remedy: The Impact of Thalidomide and Its Revival as a Vital Medicine*, Cambridge, Perseus Publishing.

Caly, L. *et al.* (2020): “The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro”, *Antiviral Research*, 178, 104787.

Cao, Y. *et al.* (2016): “The Population Impact of Long-term Use of Aspirin and Risk of Cancer”, *JAMA Oncology*, 2(6), pp. 762-769.

Carrillo-Ávila, J. A. (2020): “Virus emergentes y nuevas zoonosis. Lecciones aprendidas de una pandemia”, *Actualidad Médica*, 105(809), pp. 7-10.

Che, M. *et al.* (2021): “Knowledge-Graph-Based Drug Repositioning against COVID-19 by Graph Convolutional Network with Attention Mechanism”, *Future Internet*, 13, pp. 13.

Chong, C. R. *et al.* (2006): “A clinical drug library screen identifies astemizole as an antimalarial agent”, *Nature Chemical Biology*, 2, pp. 451-416.

Cohen, F. J. (2005): “Macro trends in pharmaceutical innovation”, *Nature Reviews Drug Discovery*, 4, pp. 78-84.

DiMasi, J. (2016): “Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs”, *Journal of Health Economics*, 47, pp. 20-33.

Espinosa-Kominami, P. (2015): “Síntesis quimioenzimática para la obtención de compuestos antiinfecciosos”, trabajo de fin de grado, Madrid, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense.

Fernández-Alonso, M. C. y Campillo, N. (2018): *Cómo se fabrica un medicamento*, Madrid, CSIC-Los Libros de la Catarata.

García-Sabina, A. *et al.* (2011): “Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica”, *Farmacia Hospitalaria*, 35(5), pp. 264-277.

Gayvert, K. M. *et al.* (2016): “A Computational Drug Repositioning Approach for Targeting Oncogenic Transcription Factors”, *Cell Reports*, 15, pp. 2348-2356.

González-Vázquez, C. y López-Guzmán, J. (2017): “Medicamentos off-label: cuestiones terminológicas y conceptuales”, *Index de Enfermería*, 26(4), pp.292-294.

Jin, G. y Wong, S. T. C. (2014): “Toward better drug repositioning: prioritizing and integrating existing methods into efficient pipelines”, *Drug Discovery Today*, 19(5), pp. 637-644.

Hanson, Q. M. *et al.* (2020): “Targeting ACE2-RBD interaction as a platform for COVID-19 therapeutics: Development and drug-repurposing screen of an AlphaLISA proximity assay”, *ACS Pharmacology & Translational Science*, 3(6), pp. 1352-1360.

Hopking, A. L. (2008): “Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery”, *Nature Chemical Biology*, 4, pp. 683-690.

Horby, P.W. *et al.* (2020): “Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (recovery): A randomised, controlled, open-label, platform trial”, *Lancet*, 396 (10259), pp.1345-52.

— (2020): “Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19 (recovery)”, *New England Journal of Medicine*, 383(21), pp. 2030-2040.

— (2021): “Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 (recovery)”, *New England Journal of Medicine*, 384, pp. 693-704.

Hwang, T. J. *et al.* (2016): “Failure of Investigational Drugs in Late-Stage Clinical Development and Publication of Trial Results”, *JAMA International Medicine*, 176(12), pp. 1826-1833.

Johnson, S. G. *et al.* (ed.) (2014): *Drug Repurposing and Repositioning:Workshop Summary*, Washington D. C., National Academies Press.

Lasa, I. *et al.* (2005): “Biofilms bacterianos e infección”, *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 28(2), pp. 163-175.

Lawrence, C. M. *et al.* (2009): "Structural and Functional Studies of Archaeal Viruses", *Journal of Biological Chemistry*, 284(19), pp. 12599-12603.

Makela, M. J. *et al.* (1998): "Viruses and bacteria in the etiology of the common cold", *Jounal of Clinical Microbiology*, 36, pp. 539-542.

Martínez-Molina, D. *et al.* (2013): "Monitoring drug target engagement in cells and tissues using the cellular thermal shift assay", *Science*, 341(6141), pp. 84-87.

Mitjà, O. *et al.* (2021): "A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of COVID-19", BCN-PEP-CoV2 Research Group, *New England Journal of Medicine*, 384, pp. 417-427.

Nosengo, N. (2016): "Can you teach old drugs new tricks?", *Nature*, 534, pp. 314-316.

Phelps, K. (2012): "Regulatory Consideration and Strategies for Drug Repositioning" en *Drug Repositioning: Bringing New Life to Shelved Assets and Existing Drugs*, Barratt, M. J. y Frail, D. E. (ed.).

Prieto-Martínez, F. D. y Medina-Franco, J. L. (2018): "Diseño de fármacos asistido por computadora: cuando la informática, la química y el arte se encuentran", *TIP, Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 21(2), pp. 124-134.

Pushpakom, S. *et al.* (2019): "Drug repurposing: progress, challenges and recommendations", *Nature Reviews Drug Discovery*, 18, pp. 41-58.

Rolinson, G. N. (1998): "Forty years of beta-lactam research", *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 41(6), pp. 589-603.

Ruiz-Domènec, J. E. (2020): *El día después de las grandes epidemias: de la peste bubónica al coronavirus*, Barcelona, Taurus.

Sahragardjoonegani, B. *et al.* (2021): "Repurposing existing drugs for new uses: a cohort study of the frequency of FDA-granted new indication exclusivities since 1997", *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 14, p. 3.

Salama, C. *et al.* (2021): "Tocilizumab in Patients Hospitalized with COVID-19 Pneumonia", *New England Journal of Medicine*, 384, pp. 20-30.

Schett, G. y Bainbridge, C. (2020): "Anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor antibody otilimab in patients with hand osteoarthritis: a phase 2a randomised trial", *The Lancet Rheumatology*, 2(10), pp. E623-E632.

Shrimp, J. H. *et al.* (2020): "An enzymatic TMPRSS2 assay for assessment of clinical candidates and discovery of inhibitors as potential treatment of COVID-19", *ACS Pharmacology & Translational Science*, 3, pp. 997-1007.

Thomas, J. *et al.* (2016): "Failure of Investigational Drugs in Late-Stage Clinical Development and Publication of Trial Results", *JAMA Intern Med*, 176(12), pp. 1826-1833.

Turanli, B. *et al.* (2018): "Drug Repositioning for Effective Prostate Cancer Treatment", *Frontiers in Physiology*, 9, pp. 500.

V'kovski, P. *et al.* (2020): "Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2", *Nature reviews Microbiology*, 19(3), pp. 155-170.

Weyrich, L. S. *et al.* (2017): "Neanderthal behavior, diet, and disease inferred from ancient DNA in dental calculus", *Nature*, 544(7650), pp. 357-361.

White, K. M. *et al.* (2021): "Plitidepsin has potent preclinical efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eEF1A", *Science*, 371(6532), pp. 926-931.

Who Solidarity Trial Consortium (2021): "Repurposed Antiviral Drugs for COVID-19: Interim WHO Solidarity Trial Results", *New England Journal of Medicine*, 384, pp. 497-511.

Zheng, W.; Thorne, N. y McKew, J. C. (2013): "Phenotypic screens as a renewed approach for drug discovery", *Drug Discovery Today*, 18(21-22), pp. 1067-1073.

Zhou, Y. *et al.* (2020): "Artificial Intelligence in COVID-19 drug repurposing", *The Lancet*, 2, pp. e668-676.

¿QUÉ SABEMOS DE?

Nuevos usos para viejos medicamentos

El desarrollo de un fármaco es un proceso largo y costoso: su comercialización puede tardar entre 10 y 15 años, cuesta en torno a 2.500 millones de euros y su tasa de éxito, dejando en el camino decenas de miles de compuestos, ronda el 12%. Además, garantizar la eficacia y seguridad de un fármaco requiere de ensayos con animales y estudios en seres humanos, con importantes implicaciones éticas en la investigación biosanitaria. Este libro explica las principales estrategias que ha llevado a cabo la industria farmacéutica para tratar de abaratar y acelerar la producción de nuevos medicamentos: el reposicionamiento, que busca dar un nuevo uso terapéutico a un fármaco ya conocido, y la reformulación, que desarrolla nuevas formulaciones para un mismo medicamento. Sus autoras analizan sus casos de éxito y sus inconvenientes, así como su aplicación en los campos con más impacto y utilidad: las enfermedades raras y las pandemias causadas por virus emergentes.





Nuria E. Campillo es doctora en Ciencias Químicas y científica titular del CSIC. Es coautora, junto a M.ª del Carmen Fernández, de *Cómo se fabrica un medicamento*, editado en esta misma colección. **M.ª del Carmen Fernández** es doctora en Ciencias Químicas y licenciada en Bioquímica. Es investigadora posdoctoral y comunicadora científica. **M.ª Mercedes Jiménez** es doctora en Ciencias Biológicas y científica titular del CSIC. Conjuga la investigación con la divulgación científica. Las tres autoras trabajan en el Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas del CSIC.

ISBN: 978-84-00-10853-3





